

PUCRS

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

ROGER CORREA DE BARROS BERTHOLD

**USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NA EXODONTIA DE TERCEIROS
MOLARES RETIDOS: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Orientadores: Profa. Dra. Maria Antonia Zancanaro de Figueiredo
Prof. Dr. Cláiton Heitz

PORTO ALGRE

2018

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul



ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

**USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NA EXODONTIA DE TERCEIROS
MOLARES RETIDOS: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

ROGER CORREA DE BARROS BERTHOLD

Porto Alegre

2018



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

**USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NA EXODONTIA DE TERCEIROS
MOLARES RETIDOS: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Linha de pesquisa: Diagnóstico e terapêutica aplicadas

Tese apresentada à Escola de Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Odontologia, área de concentração em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial.

Orientadores:

Profa. Dra. Maria Antonia Zancanaro de Figueiredo

Prof. Dr. Cláiton Heitz

Porto Alegre

2018



“O mundo nunca sofrerá com a
falta de maravilhas, mas apenas com a
falta de capacidade de se maravilhar.”

G.K. CHESTERTON



DEDICATÓRIA

À minha esposa Bruna, pela dedicação a mim e ao relacionamento que
construímos ao longo desses dez anos.

Aos meus pais pela persistência em dar-me o melhor.



AGRADECIMENTOS

Chegando ao final dessa etapa, a jornada foi tudo menos solitária, por isso como ninguém faz nada sozinho, deixo meu agradecimento a todos que participaram nessa árdua caminhada.

À **Faculdade de Odontologia da PUCRS**, instituição na qual realizei toda minha formação acadêmica com muito orgulho.

Ao professor **Cláiton Heitz** por ser meu orientador, exemplo profissional e um grande amigo.

À professora **Maria Antonia Zancanaro de Figueiredo** por ser minha orientadora e estar sempre disponível.

Ao amigo **Thiago Aragon Zanella** pela ajuda no presente trabalho e na vida.

Aos professores do Serviço de CTBMF da Faculdade de Odontologia da PUCRS, **Drs. Guilherme Fritscher e Vladimir Poli** pelo companheirismo.

Às professoras do Serviço de Estomatologia do Hospital São Lucas da PUCRS, **Dras. Karen Cherubini e Fernanda Salum**, que com muita competência fazem do ambulatório um centro de referência.

À **CAPES** pela oportunidade de me desenvolver intelectual e cientificamente.

Ao **Dr. Rodrigo Ribeiro** da empresa HT analyse, pela inestimável ajuda no trabalho.



RESUMO

RESUMO

A exodontia de terceiros molares retidos é o procedimento mais comum em cirurgia bucal. A indicação de anti-inflamatórios esteroidais ou glicocorticoides no perioperatório desse procedimento é uma prática utilizada para reduzir a morbidade pós-cirúrgica. No entanto, a grande variabilidade de fármacos e aplicações dos mesmos dificulta a verificação do real efeito anti-inflamatório desses medicamentos. A presente pesquisa avaliou por meio de revisão sistemática e meta-análise o efeito dos glicocorticoides na redução da dor, edema e trismo pós-operatórios de terceiros molares retidos, comparando-o com anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e controle (não receberam corticoides). Para tal, foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados *Pubmed*, *EMBASE* e *Cochrane Library*, utilizando termos específicos montados em estratégias personalizadas para cada uma. O resultado encontrado foi transferido ao *Endnote x6* e analisado por 2 revisores independentes, buscando artigos relevantes, apenas por título e *abstract*. Setenta e cinco artigos foram recuperados em texto completo para análise, levando-se em consideração os critérios de elegibilidade. Após análise pareada, 34 artigos preencheram os critérios para a revisão final. Considerando a escala visual analógica (EVA) de 100mm, o resultado sugere que os indivíduos que receberam corticoides obtiveram redução de dor pós-operatória equivalente a -7.66mm [-11.28, -4.04] em 48h e -6.19mm [-13.55, 1.18] em 168h em relação aos indivíduos do grupo controle. Considerando o método métrico de aferição para o desfecho edema, os indivíduos que receberam corticoides obtiveram redução pós-operatória de -2.52mm [-3.27, -1.77] em 48h e -0.56mm [-0.79, -0.34] em 168h comparados aos indivíduos do controle. Considerando a distância interincisal no que concerne ao trismo, os indivíduos que receberam corticoides obtiveram redução pós-operatória de -4.01mm [-4.89, -3.12] em 48h e -2.33mm [-3.14, -1.51] em 168h, comparados aos indivíduos do controle. Já quando os corticoides foram comparados aos AINES, a meta-análise sugeriu efeito leve na redução da dor -0.26 [-0.45, -0.08] e moderado na redução do edema -0.72 [-1.24, -0.20] em 48h pós-operatórias, levando em consideração o *standardized mean difference* (SMD).

Palavras chave: Terceiro Molar; Corticosteroides; Anti-inflamatórios.



SUMMARY

SUMMARY

The surgical removal of impacted third molars is one of the most common procedures in oral surgery. The application of steroids or glucocorticoids in the perioperative period of these procedures is a practice used to reduce postoperative morbidity. However, the great variability of drugs and their applications makes it difficult to determine the true anti-inflammatory effect of these drugs. The present study evaluated the effect of corticosteroids on the reduction of postoperative pain, edema and trismus in the extraction of third molars by means of a systematic review and meta-analysis, comparing it with NSAIDs and control. A systematic search was performed on Pubmed, EMBASE and Cochrane Library databases, using specific terms assembled using customized strategies for each database. The results were transferred to Endnote x6 and analyzed by 2 independent reviewers, searching for relevant articles, by title and abstract. Seventy-five articles were retrieved in full text for analysis taking into consideration the eligibility criteria. After paired analysis, 34 articles met the criteria for final review. Considering the 100-mm visual analogue scale (VAS), the results indicated that individuals who received corticoids had a reduction in postoperative pain equivalent to -7.66 mm [-11.28, -4.04] at 48 h and -6.19 mm [-13.55, 1.18] at 168 h compared to the the control group. Considering the metric method for measuring the edema outcome, individuals who received corticoids showed a postoperative reduction of -2.52 mm [-3.27, -1.77] at 48 h and -0.56 mm [-0.79, -0.34] at 168 h compared to control. Considering the interincisal distance with respect to trismus, those who received corticoids had a postoperative reduction of -4.01 mm [-4.89, -3.12] at 48 h and -2.33 mm [-3.14, -1.51] at 168 h, compared to individuals in the control group. When corticoids were compared to NSAIDs and taking into consideration the standardized mean difference (SMD), the meta-analysis suggested a mild effect on reduction of pain and moderate effect on reduction of edema at 48 h postoperative: -0.26 [-0.45, -0.08] and -0.72 [-1.24, -0.20], respectively.

Key words: Third molar; Corticosteroids; Anti-inflammatory Agents.



SUMÁRIO

SUMÁRIO

| | |
|---|-----|
| 1. INTRODUÇÃO | 16 |
| 2. ARTIGO 1..... | 19 |
| 3. ARTIGO 2..... | 38 |
| 4. DISCUSSÃO COMPLEMENTAR | 87 |
| 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 93 |
| REFERÊNCIAS | 95 |
| ANEXO - Carta de aprovação do projeto de pesquisa | 100 |
| APÊNDICE A - Estratégias de busca por base de dados | 102 |
| APÊNDICE B - Ficha de extração de dados | 104 |
| APÊNDICE C - <i>Funnel plots</i> dos desfechos..... | 106 |
| APÊNDICE D - Tabelas e gráficos de risco de viés | 110 |



INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A exodontia de terceiros molares retidos é o procedimento mais frequentes em cirurgia bucal¹. As indicações para essa prática incluem, entre outros, o risco de retenção dentária, cáries, pericoronarite, alterações na raiz distal dos segundos molares, cistos odontogênicos, prevenção da doença periodontal e otimização do tratamento ortodôntico²⁻⁵.

O procedimento cirúrgico apresenta um espectro muito amplo de complexidade, variando de intervenções ambulatoriais até o uso de ambientes hospitalares sob anestesia geral. Desta forma, são esperados diferentes níveis de dor, edema e trismo pós-operatórios⁶. Esses efeitos indesejados são resultantes da resposta natural do organismo ao procedimento cirúrgico e podem ser minimizados ou amenizados seguindo recomendações pós-operatórias básicas^{6,7}. Estas podem contemplar, entre outras alternativas, o repouso, a manutenção da cabeça elevada, dieta líquida e fria, bem como o uso intermitente da crioterapia. Todavia, estas medidas não costumam ser suficientes e a terapia farmacológica, invariavelmente, deverá ser empregada^{7,8}. Em relação aos medicamentos que visam à redução da morbidade do trauma cirúrgico, apresentam-se inúmeras medicações com potencial analgésico e/ou anti-inflamatório^{9,10}. Os analgésicos mais utilizados para a dor odontológica são os não opioides, tais como o paracetamol e a dipirona¹¹. Contudo, no caso de dor pós-operatória moderada a severa, os analgésicos opioides como tramadol e codeína podem ser prescritos¹¹. Já os anti-inflamatórios subdividem-se em não esteroidais (AINES) e esteroidais ou glicocorticoides^{10,11}.

A indicação de AINES é uma prática usual na odontologia, uma vez que visa reduzir a morbidade pós-cirúrgica^{11,12}. O ibuprofeno e o diclofenaco são as drogas comumente referidas na literatura científica para este fim¹⁰⁻¹². Têm como objetivo principal o controle da dor pós-operatória, sendo esperado algum efeito na redução do edema e do trismo¹⁰. A associação medicamentosa de

corticoide com AINES também foi citada na literatura, demonstrando bons resultados^{13,14}.

A aplicação de glicocorticoides no perioperatório da exodontia de terceiros molares retidos é uma prática utilizada visando reduzir a morbidade pós-cirúrgica, especialmente o edema¹⁵. A dexametasona e a metilprednisolona são os fármacos comumente utilizados, nas suas mais variadas formas de administração, seja por via oral, intramuscular, intramassetérica, submucosa ou até mesmo por via intravascular¹⁵⁻¹⁸. Em geral, são administrados antes do procedimento, mas podem ser indicados no trans ou no pós-operatório^{13,14}.

Apesar de haver inúmeros estudos disponíveis e algumas revisões sistemáticas sobre o tema, pouco se sabe sobre o real efeito dessas drogas na dor, edema e trismo, uma vez que as mesmas não apresentam meta-análises^{19,20}. É essencial disponibilizar uma síntese da informação disponível, buscando auxiliar o profissional da área na tomada de decisões clínicas^{21,22}. É de extrema importância conhecer um esquema de prescrição farmacológica validado cientificamente, tendo em vista que a exodontia de terceiros molares é uma intervenção comumente praticada, existindo a possibilidade dos pacientes estarem sendo subtratados quanto à dor e ao desconforto após a terapia cirúrgica. O objetivo desse trabalho é realizar uma revisão sistemática com o intuito de avaliar a efetividade do uso de corticoides no perioperatório de cirúrgicas de terceiros molares em relação a dor, edema e trismo pós-operatórios comparando-os com AINES e controle.



ARTIGO 1

2. ARTIGO 1

O artigo de revisão bibliográfica a seguir intitula-se “**Uso de corticoide na exodontia de terceiros molares retidos - baseado em evidências ou na preferência pessoal?**” e foi formatado de acordo com normas do periódico *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, ISSN: 1698-4447, o qual possui Qualis B1, segundo a plataforma Sucupira.

Resumo

A cirurgia de terceiros molares retidos geralmente produz dor, edema e trismo. Esses efeitos indesejados, via de regra, podem ser amenizados com recomendações pós-operatórias básicas, tais como crioterapia e repouso. No entanto, o tratamento farmacológico deve invariavelmente ser empregado. A utilização dos corticoides nesse tipo de procedimento é comum nos consultórios odontológicos e também foi assunto de muitas pesquisas na literatura científica. A medicação anti-inflamatória ideal deve controlar a dor, reduzir o edema e o trismo pós-operatório, sem ou com o mínimo de efeitos colaterais. Porém, ainda mantêm-se divergências entre os profissionais da área sobre seu emprego. Além disso, o ponto mais crítico da discussão é o de como utilizar essa medicação no perioperatório. Na literatura também não é diferente, pois mostra uma grande variedade de tipos de corticoide, doses, vias e momentos de administração, além de diferentes desenhos de estudo. Esse artigo visa discutir o uso de corticoide na exodontia de terceiros molares retidos por meio de uma revisão da literatura, que sintetiza e provê ao clínico, informações essenciais.

Introdução

A remoção cirúrgica do terceiro molar é frequentemente realizada nos consultórios odontológicos (1). Embora seja considerado um procedimento dentoalveolar de pequeno porte, resulta, na maioria das vezes, em consideráveis níveis de dor, edema e trismo pós-operatórios (2). Esses efeitos inflamatórios indesejados são uma resposta natural do corpo frente ao trauma controlado da cirurgia e podem reduzir significativamente por um período de tempo, a qualidade de vida dos pacientes submetidos a esse tipo de cirurgia (1).

O uso de corticoides em exodontia de terceiros molares retidos é um tema controverso entre os cirurgiões-dentistas e os cirurgiões bucomaxilofaciais. Isso advém de um desalinhamento de informações relativo aos riscos e benefícios da administração do medicamento (3,4). A eficácia desse fármaco foi reconhecida e primeiramente descrita por Hench e Kendall em 1949, que utilizaram cortisona para o tratamento da artrite reumatoide (4-5).

A aplicação do corticoide à cirurgia bucal também é antiga e tem seus primeiros relatos feitos por Spies em 1952 e Strean em 1953. Com o avanço e o desenvolvimento de novos corticoides, a utilização desses agentes tornou-se muito popular (6,7). Desde então, vários pesquisadores têm avaliado outras formulações de corticoide em diferentes vias de administração em momentos distintos do

perioperatório de exodontia de terceiros molares retidos (8-12). As discrepâncias metodológicas das pesquisas e os diversos esquemas terapêuticos dificultam a sumarização dos resultados e o estabelecimento de um protocolo padrão (13). O objetivo dessa revisão foi esclarecer alguns pontos conflitantes da literatura sobre a administração de corticoide como dose, momento da administração e tipo de medicamento, no controle do processo inflamatório pós-cirúrgico de exodontia de terceiros molares retidos.

Materiais e Métodos

Uma busca eletrônica da literatura publicada em inglês foi realizada no *Medline* e no *The Cochrane Library*, sem restrições de tipo de estudo ou data. Foram utilizadas as seguintes palavras chave: “Corticosteroid” e “Molar third”. Os resumos foram avaliados e os artigos completos obtidos quando necessário, considerando a relevância para a proposta da revisão. Os resultados encontram-se sumarizados na Tabela 1.

Mecanismo de ação

Os corticosteroides, classicamente, podem ser divididos em 2 grupos: os glicocorticoides e os mineralocorticoides (14). Os primeiros possuem atividade anti-inflamatória com pouca ou nenhuma ação sobre o equilíbrio eletrolítico e são produzidos no córtex da glândula supra-adrenal (14,15). Os receptores para esse esteroide podem ser encontrados em quase todo o corpo, fazendo com que a sua ação afete vários sistemas. Basicamente, esses fármacos inibem a fosfolipase A2, enzima responsável pela conversão de fosfolípidos em ácido aracídico. Com a ausência desse ácido, não há possibilidade de síntese de prostaglandinas (14). Outro mecanismo pelo qual o glicocorticoide atua é regulando a secreção de lisozimas e bradicininas, diminuindo a permeabilidade vascular. Isso faz com que a diapedese seja impedida, inibindo a migração dos neutrófilos e do plasma para fora do vaso sanguíneo (14-16). Já os mineralocorticoides fazem o balanço eletrolítico do corpo, não tendo associação com o processo inflamatório (14).

Efeitos adversos e contraindicações

Pelo fato dos glicocorticoides apresentarem ação sobre várias funções fisiológicas, existe um potencial para o desenvolvimento de efeitos adversos (4,14). Além disso, a intensidade e duração da terapia são proporcionais à gravidade desses efeitos, com exceção das reações alérgicas. Em geral, se o fármaco for prescrito por

mais de uma semana, sinais de toxicidade e supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) podem ocorrer (16). O eixo HHA controla a secreção de cortisol conforme a demanda corpórea. O aumento da dose com a adição do corticoide exógeno causa o *feedback* negativo e suprime a produção de cortisol. No entanto, esse fenômeno está associado ao uso prolongado da terapia, não sendo constatado em prescrições de curta duração. Os efeitos adversos da dose única ou por um prazo de 1 a 2 dias parecem ser mínimos. Contudo, esses efeitos na terapia prolongada incluem entre outros, o aumento do apetite, da gordura abdominal, do peso, insônia, sudorese, hiperglicemia, hipertensão e hirsutismo. O corticoide está contraindicado nos casos de glaucoma, tuberculose ativa ou curada, herpes ocular, psicose, bem como na alergia ao fármaco (15,16).

Prescrição de corticoides realizada pelo Cirurgião bucomaxilofacial

Moore *et al.* (17) em 2004 realizaram uma pesquisa para avaliar a prescrição de cirurgiões-dentistas nos Estados Unidos. Por meio de um questionário, os cirurgiões bucomaxilofaciais foram perguntados sobre a prescrição de analgésicos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e corticoides no perioperatório de exodontia de terceiros molares retidos. Vinte por cento deles responderam que nunca usaram e 38% que prescreviam na maioria das vezes os esteroides. Além desses, 42% dos indivíduos utilizaram o corticoide, porém com frequência variada. Os autores relataram que essas medicações não são utilizadas como os analgésicos, ou seja, seu uso é pautado de acordo com a complexidade do caso. Cerca de 90% dos entrevistados que utilizavam corticoides, prescreveram a dexametasona. A administração costuma ser baseada no nível de trauma cirúrgico e na expectativa de efeitos inflamatórios indesejados como edema e trismo. O fato de 80% dos cirurgiões bucomaxilofaciais administrarem o corticoide em alguma situação sugere que esses entendem a eficácia da medicação no uso pós-operatório de exodontia de terceiros molares retidos.

Muitos cirurgiões também coadministram antibióticos com corticoides na intenção de evitar infecção pós-operatória ou atraso na cicatrização. Tiwana *et al.*(18) em 2005 examinaram, em estudo prospectivo, o impacto da administração de corticoides sem antibióticos no atraso de cicatrização ou complicações pós-operatórias, bem como a avaliação dos pacientes via questionário de qualidade de vida. O grupo experimental recebeu corticoides sem antibióticos e o grupo controle nem antibiótico, nem corticoide. Os autores constataram que uma única dose intravascular pré-operatória de corticoide sem a coadministração de antibióticos não

afetou a cicatrização. Por não ser um estudo randomizado nem cegado, é fundamental que os resultados sejam interpretados com determinada cautela.

Via de administração

As vias de administração de corticoide utilizadas no pós-operatório de terceiros molares retidos são a intravascular, intramuscular, oral, submucosa e endo-alveolar (19-27). A administração intravascular em geral está associada ao uso concomitante da sedação endovenosa e outros medicamentos. A utilização dessa justifica-se pela ação farmacológica imediata, devido aos níveis ótimos da medicação no plasma sanguíneo (19). Os relatos na literatura vinculados ao uso dessa via datam de meados dos anos 80 contemplando os estudos de Sisk e Bonnington (23), e Bierne e Hollander (24), quando os autores comprovaram que o uso de corticoide administrado pela via intravascular era mais eficaz que o placebo na diminuição do edema e trismo pós-operatórios. No entanto, a utilização dessa via em pacientes é rara, em virtude da dificuldade técnica. Ademais, a aplicação da droga nos consultórios odontológicos, sem estrutura hospitalar, é considerada complexa.

Chaudhary *et al.* (27) compararam o efeito preventivo de 4mg de dexametasona intravascular com a administração de 8mg de dexametasona via oral. Os autores constataram que ambas as vias foram consideradas eficazes na redução da dor, edema e trismo pós-operatórios de terceiros molares retidos. Por outro lado, Koçer *et al.* (28) em 2014 avaliaram o efeito da via de administração de 20mg de metilprednisolona no edema e trismo. Os autores evidenciaram que os pacientes que receberam metilprednisolona pela via intravascular, obtiveram menor trismo no segundo dia pós-operatório quando comparados aos das vias oral e intramassetérica, apesar dessa diferença ter desaparecido no sétimo dia pós-operatório. Em relação ao edema, a via intravascular demonstrou ser mais benéfica em relação à oral, porém não superior a intramassetérica. Barghava *et al.* (29) em 2014 avaliaram a utilização do *Twin Mix*, um composto contendo lidocaína a 2% e 4mg de dexametasona injetado no espaço pterigomandibular, em comparação com 4mg de dexametasona administrada pelas vias intravascular, oral, submucosa e intramuscular. Apesar de ter havido redução na dor, edema e trismo, nenhuma diferença estatística foi encontrada entre as vias de administração. Os autores concluíram que o *Twin Mix* é considerado eficaz na medida em que demonstra resultados similares aos outros grupos. Referem também, que o estudo é limitado pela restrita amostra de 10 pacientes por grupo, o que pode ter viesado as diferenças nos desfechos entre as vias de administração.

A via intramuscular é comumente utilizada nos pacientes. Os estudos mostraram a eficácia na redução da dor, edema e trismo independentemente do local da injeção do fármaco (10,30,31). Os locais mais utilizados para administração são o músculo deltoide e o glúteo. No entanto, alguns pacientes podem não se sentir à vontade em receber, além da anestesia local, outras injeções, sendo essa longe da área cirúrgica. Ainda, fatores sócio-culturais e religiosos também podem influenciar na aceitação. Devido a isso, a via intrabucal é costumeiramente preferível.

A injeção intramassetérica foi descrita primeiramente por Messer e Keller (10) em 1975 e ainda é atualmente utilizada. Consiste na infiltração do músculo masseter com uma técnica específica utilizando 4mg de dexametasona. A dose injetada é dividida em 3 partes: uma na porção mediana do masseter, paralelamente e acima do plano oclusal, outra no ângulo mandibular com inclinação de 45° com o plano oclusal, e outra inferior e lateral ao terceiro molar. Segundo os autores essa divisão de dose é necessária, uma vez que o músculo masseter tem menor dimensão, se comparado a outros utilizados para esse tipo de infiltração. Sabe-se que após injetado no músculo, o corticoide pode causar algum grau de atrofia tecidual. Essa técnica é muito conveniente, pois o local da injeção é o mesmo da cirurgia, economizando tempo e promovendo maior conforto ao paciente. Contudo, alguns indivíduos relataram desconforto na área massetéica após a infiltração, provavelmente devido a distensão das fibras musculares, desaparecendo após o segundo dia do pós-operatório. Devido a isso, alguns autores iniciaram o uso da injeção submucosa, que consiste em administrar o corticoide apenas no vestíbulo bucal próximo ao terceiro molar, ou em uma variação, no espaço pterigomandibular (31,32). Isso resulta em menor dor relacionada à injeção, sendo também menos invasivo. O estudo de Saravanan *et al.* (33) em 2016 demonstrou que a administração de dexametasona submucosa comparada à dexametasona intramuscular injetada no glúteo no pós-operatório de terceiros molares retidos apresenta melhor efetividade, resultando em menor dor, edema e trismo. A via pterigomandibular é uma variação da técnica intrabucal, que aproveita o momento da anestesia para introduzir na região também o corticoide. Para tal, compostos combinando anestésico local com corticoides são utilizados em uma região que possui tecido areolar frouxo altamente vascularizado adjacente à área operatória, que garante excelente absorção medicamentosa (32). Antunes *et al.* (34) em 2011 compararam a administração de 8mg de dexametasona via injeção intramassetérica com a via oral no controle de dor, edema e trismo pós-operatório de exodontia de terceiros molares retidos. Os autores não identificaram qualquer diferença entre os grupos para nenhum dos desfechos, porém constatou-se que a via

intramassetérica garante uma administração efetiva e não necessita de cooperação do paciente.

Na maioria dos pacientes a via oral é considerada a mais conveniente, econômica e segura para administração do medicamento. No entanto, pode haver alguma demora no início da ação desejada. A via oral está relacionada à resposta farmacocinética da droga no organismo e ligada à cooperação do paciente. No estudo de Boonsiriseth *et al.* (35), que investigaram o uso de 8mg de dexametasona por via oral comparado a via intramuscular (deltoide), não pode-se observar diferença estatisticamente significativa entre os níveis de dor, edema e trismo nos dias 1 e 3 do pós-operatório de exodontias de terceiros molares retidos. No entanto, apesar de não haver diferenças nos desfechos, o tempo para adquirir concentrações plasmáticas terapêuticas é considerado maior que nas outras vias. Além disso, pode causar desconforto gastro-intestinal, sendo sempre recomendado o uso concomitante com alimentos.

Momento da administração

Os artigos pesquisados mostraram que os corticoides são efetivos independentemente do momento da administração na cirurgia de terceiros molares retidos. Alguns autores que utilizaram antes do procedimento têm a premissa de que o corticoide deve ser administrado previamente ao estabelecimento do processo inflamatório (36-40). Porém, a administração pós-operatória costuma ser realizada após a cirurgia e o processo inflamatório é desencadeado e tem seu ápice nas 48h seguintes, sendo também considerada eficaz. No entanto, Vyas *et al.* (36) avaliaram no controle da dor, edema e trismo a administração de metilprednisolona intramassetérica 1h antes comparando com administração desse mesmo fármaco 1h após a exodontia de terceiros molares retidos. Os autores concluíram que a injeção pré-operatória é mais eficaz que a pós-operatória no controle dos 3 desfechos. Holland (26) realizou um estudo *crossover* com 20 pacientes utilizando 40mg intravascular pré-operatória comparando com placebo. O autor reportou uma redução de 56% do edema após 24h, tendo relatado também, um efeito benéfico sobre a dor. Já Skjelbred e Lokken (20) utilizaram o mesmo regime de 40mg intravascular de metilprednisona após 2h de pós-operatório. Relataram uma redução de 46% no edema, comparado ao placebo no terceiro dia.

De qualquer forma, para confirmar os achados, mais estudos sobre os diferentes momentos de administração ainda são necessários. Deve-se considerar também, os diversos tipos de glicocorticoides que podem ser utilizados.

Dose

A dose de corticoide a ser administrada no perioperatório em cirurgia de terceiros molares sempre foi assunto de discussão. Apesar de seu uso clínico trazer benefícios, a administração deve ser racional e por tempo limitado. Sabe-se que após o quinto dia da terapia já pode haver algum grau de imunossupressão, condição esta que pode levar meses para recuperação em alguns pacientes (22,39). No entanto, Esen *et al.* (39) utilizaram em seu estudo uma alta dose de metilprednisolona (125mg intravascular pré-operatória) e avaliaram o efeito anti-inflamatório e imunossupressor sobre o eixo HHA. Os autores demonstraram que houve redução do edema e do trismo no grupo corticoide em comparação ao placebo, sem resultar na diminuição dos níveis de cortisol plasmáticos e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Constataram um funcionamento normal do HHA e da supra-adrenal. Esse estudo utilizou a dose mais alta de corticoide reportada na literatura, podendo-se inferir que, em casos de administração de doses mais baixas, também não resultaria em alterações hormonais. Assim sendo, poderia-se levar em consideração a premissa de que uma dose maior gera maiores benefícios na redução da dor, edema e trismo pós-operatório. No entanto, Huffman (19), relatou redução do edema imediatamente após a cirurgia de terceiros molares retidos com a administração intravascular pré-operatória de 40 e 125mg de metilprednisolona. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significativas no edema entre os 2 grupos. No entanto, Beirne e Hollander (24) em seu estudo de 1986, recomendaram a dose de 125mg intravascular para a redução de edema e trismo pós-operatório de terceiros molares retidos.

Ustun *et al.* (3) em 2003 avaliaram duas doses de metilprednisolona (1,5mg/kg e 3mg/kg) na redução da dor, edema e trismo pós-operatórios na exodontia de terceiros molares retidos. Os autores concluíram que não há diferenças estatisticamente significativas entre as duas doses e que os pacientes não se beneficiariam com uma dose mais alta. Ainda, acrescentaram que para avaliar o efeito anti-inflamatório de uma medicação, o procedimento deve ser o mais estandardizado possível. Aplicações constantes de metilprednisolona irão resultar em níveis

plasmáticos diferentes, dependendo de fatores relacionados ao indivíduo, como, por exemplo, a massa corporal, a qual foi levada em consideração no referido estudo.

Em relação à dexametasona, Laureano Filho *et al.* (12) avaliaram o efeito na redução da dor, edema e trismo pós-operatórios a partir da utilização de 4mg e 8mg de dexametasona via oral. Os autores identificaram redução estatisticamente significativa nos desfechos do grupo que utilizou 8mg comparado ao de 4mg. Já no estudo de Grossi *et al.* (9), administraram as mesmas doses que a do estudo anterior, porém pela via submucosa, no momento da cirurgia de terceiros molares retidos. Observaram que não houve diferença significativa na redução da dor, edema e trismo pós-operatórios entre as doses.

Sabe-se que o efeito da dose pode ser comparada entre os corticoides, desde que seja feita a equivalência em termos de potência com a hidrocortisona. No estudo de Alcântara *et al.* (14) os autores avaliaram a redução da dor, edema e trismo pós-operatório de terceiros molares retidos. Compararam 40mg de metilprednisona com 8mg de dexametasona, ambos via oral, que são equivalentes em termos de potência. O grupo que recebeu dexametasona teve melhor controle do edema em todos os momentos (24,48,72 e 168h) de avaliação. Muito possivelmente as drogas utilizadas contribuíram para que tivessem uma diferença estatisticamente significativa na avaliação do trismo no segundo dia pós-operatório, contudo sem haver diferença em relação à dor.

Controle da dor, edema e trismo

A dor é o desfecho mais complexo de ser aferido, em virtude da subjetividade, das diferenças de escalas e de medicações analgésicas pós-operatórias empregadas nos estudos. Mesmo que na maioria das pesquisas a Escala Visual Analógica (EVA) tenha sido utilizada, existem vários outros tipos de aferição. Além disso, alguns podem acompanhar descrições verbais como dor fraca, moderada e severa, ou somando figuras e cores. Obviamente isso não é considerado um erro, mas dificulta consideravelmente a comparação entre os estudos, incluindo meta-análises.

A escala que apresenta maior fidedignidade e maior controle de vieses, estabelecendo melhor padrão é a EVA de 100mm. No entanto, poucos estudos utilizam-na. Outra forma de avaliar a dor pós-operatória é comparando o consumo de analgésicos entre os grupos de pacientes.

A inflamação aguda induzida pelo dano tecidual influencia diretamente na ocorrência da dor pós-operatória. Sabe-se que os esteroides são capazes de inibir a transformação dos ácidos graxos das células em ácido aracdônico, que é a principal fonte de prostaglandinas e leucotrienos (5,15). Esses mediadores inflamatórios desempenham um papel vital na percepção e manutenção da dor. Além disso, a redução do edema pode diminuir a dor proveniente da distensão dos tecidos. Desesseis estudos incluídos nessa revisão, que avaliaram esse desfecho, mostraram diminuição da dor quando o corticoide foi utilizado e 10 estudos não reportaram diferenças estatísticas entre grupos. Em relação às pesquisas onde o uso do corticoide obteve efeito analgésico significativo, a redução da dor parece ocorrer com maior frequência nas primeiras horas pós-operatórias, entre 4h e 7h, podendo, em alguns estudos, prolongar-se por mais alguns dias. Sisk e Bonnington (23) avaliaram a administração de 125mg pré-operatória de metilpredrednisolona na intensidade da dor por meio de EVA 100mm. Os autores constataram diminuição estatisticamente significativa dessa, após 7h do procedimento. Esen *et al.* (39) mostraram que administrar a mesma dose de 125mg intravascular no pré-operatório de exodontia de terceiros molares retidos também reduz o consumo de analgésicos. Mico-Llorens *et al.* (11) e Vegas-Bustamante *et al.* (37) mostraram em seus estudos que doses mais baixas de metilprednisolona também são efetivas no controle da dor quando comparadas ao grupo controle. Em ambos os estudos a dose administrada foi de 40mg via intramuscular sendo que na primeira pesquisa a administração foi realizada na região glútea e na segunda, na região massetéica.

Analisando a Tabela 1, e por consequência os resultados dessa revisão, é possível verificar que os estudos mais antigos empregaram a metilprednisolona como corticoide de escolha e os mais atuais a dexametasona. Outros corticoides também foram avaliados, no entanto, de forma mais pontual, como a prednisolona e a betametasona. A razão para esse fato parece estar ligada mais à capacidade mineralocorticoidea do que propriamente a potência. A dexametasona é mais potente que a metilprednisolona, entretanto, as doses das duas medicações administradas pelos autores foram praticamente equivalentes. Em comparação, quando observamos pela capacidade mineralocorticoidea, ou seja, a capacidade de reter líquido, observou-se que a dexametasona não possui esse efeito. Já a metilprednisolona apresenta, mas ainda assim, em menor grau que os outros corticoides, com exceção da betametasona. Isso pode justificar a preferência dos autores por essas duas medicações. Em relação à dexametasona, essa revisão mostrou resultados favoráveis ao seu uso no controle da dor. Klongnoi *et al.* (4) em 2012 mostraram que a

administração de 8mg dexametasona IM 1h antes do procedimento diminui significativamente a sensibilidade dolorosa em 48 e 168h após a exodontia de terceiros molares retidos. Warraich *et al.* (31) em 2013 também constataram a eficácia dessa medicação, porém em dose mais baixa de 4mg, por via submucosa, na redução da dor. Esse estudo foi realizado com uma amostra de 100 indivíduos, a maior em um estudo comparando corticoide com controle. O resultado mostrou valores menores de dor do segundo ao décimo dia pós-operatório.

Alcântara *et al.* (14) em 2014 compararam as medicações mais utilizadas na literatura, metilprednisolona e dexametasona por via oral, nas doses de 8mg e de 40mg respectivamente. Os corticoides foram administrados 1h antes do procedimento cirúrgico para exodontia de terceiros molares retidos, o que não gerou diferenças estatisticamente significativas na intensidade da dor. Por outro lado, a dexametasona pareceu reduzir a dor pós-operatória por mais dias em relação ao placebo/controle. Isso possivelmente pode advir da potência anti-inflamatória e do efeito prolongado da dexametasona.

A combinação de corticoide com AINES parece favorecer a analgesia. No estudo de Mehra *et al.* (8) foi comparada a eficácia do uso de 600mg de ibuprofeno a administração de 8mg de dexametasona e a associação de 8mg de dexametasona com 600mg de ibuprofeno na redução da dor pós-operatória de cirurgia de terceiros molares retidos. A dor foi avaliada a partir da EVA. Os autores concluíram que a percepção da dor foi melhor controlada no grupo que utilizou corticoide com AINES no primeiro dia pós-operatório. No estudo de Buyukkurt *et al.* (6) foi avaliada a eficácia do uso da prednisolona combinada com diclofenaco comparado a utilização isolada do diclofenaco. A dor foi avaliada com EVA de 100mm nas primeiras 7h pós-operatórias. Os autores concluíram que a dor foi controlada mais adequadamente no grupo que utilizou a combinação de medicamentos.

Os resultados das pesquisas sugerem que o uso de corticoide tem efeito benéfico na redução do edema pós-operatório. No entanto, a forma de mensuração do mesmo é variável entre os estudos. O método mais aceito utiliza a medição entre pontos de referência na face do paciente, tais como o canto do olho, tragus e ângulo mandibular. Portanto, são medidas lineares de um processo que é volumétrico ou tridimensional. Apesar de ser uma técnica relativamente simples e com excelente custo-benefício, a marcação correta dos pontos pode ser prejudicada pelo edema, que leva a distorções anatômicas, principalmente no ângulo mandibular. Outras formas de mensurar o edema, descritas na literatura, são através do arco facial, tomografia

computadorizada, ultrassonografia, fotografia e EVA (22,23,25,39). Apesar dos variados métodos, a maioria dos artigos aponta para um efeito benéfico da utilização do corticoide, quando comparados ao controle, seja ele administrado tanto por distintas vias, quanto em diferentes doses. Neupert *et al.* (40), utilizando 4mg de dexametasona intravascular, no entanto, não constataram diferenças no edema pós-operatório de exodontia de terceiros molares retidos, comparando com o grupo placebo, mesmo havendo diferenças significativas na dor e trismo pós-operatórios. Uma possível explicação para isso pode ter sido o método utilizado para aferir o edema, somando 5 distâncias da face, todas partindo do ângulo mandibular. Esse fato pode ter inserido algum viés nos resultados da pesquisa. Outra questão conflitante é a diferença na redução do edema com diferentes doses de dexametasona, mais especificamente, utilizando 4mg e 8mg. O estudo de Grossi *et al.* (9) mostrou não haver diferenças significativas na redução do edema em relação a aplicação de 4mg e 8mg via submucosa no pós-cirúrgico. Por outro lado, o Laureano Filho *et al.* (12) relataram uma diminuição estatisticamente significativa do edema facial após cirurgia de terceiros molares retidos, administrando dexametasona via oral, 8mg comparando com 4 mg.

O trismo é influenciado diretamente pelo edema e indiretamente pela dor. Vários estudos identificaram diminuição do edema conjuntamente com o trismo. No entanto, alguns estudos não demonstraram esta associação (9,13,24,25). Isso porque a dor pode afetar a limitação de abertura bucal como um reflexo inibitório do procedimento cirúrgico da abertura bucal prolongada. A literatura mostrou que o trismo é o desfecho mensurado de forma mais constante, ou seja, pela distância inter-incisal, com pequenas modificações através do uso de paquímetros ou réguas e mensuração no incisivo central esquerdo ou direito.

Os achados dessa revisão revelaram que os corticoides são medicamentos seguros e eficazes para o uso a curto prazo na exodontia de terceiros molares retidos, reduzindo a dor, edema e trismo pós-operatórios. Logo, pode-se sugerir seu uso pré-operatório, em dose única, independentemente da via administrada, como rotina na prevenção de efeitos inflamatórios pós-operatórios em pacientes saudáveis sem contra-indicações para o uso da droga, que se submeterão a esse tipo de cirurgia.

Referências

1. McGrath C, Comfort MB, Lo EC, Luo Y. Can third molar surgery improve quality of life? A 6-month cohort study. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(7):759-63.

2. Sortino F, Cicciù M. Strategies used to inhibit postoperative swelling following removal of impacted lower third molar. *Dent Res J* 2011; 8(4):162-71.
3. Ustun Y, Erdogan O, Esen E, Karsli ED. Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2003; 96(5):535-9.
4. Klongnoi B, Kaewpradub P, Boonsiriseth K, Wongsirichat N. Effect of single dose preoperative intramuscular dexamethasone injection on lower impacted third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012; 41(3):376-9.
5. Montgomery MT, Hogg JP, Roberts DL, Redding SW. The use of glucocorticosteroids to lessen the inflammatory sequelae following third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48:179-87.
6. Buyukkurt MC, Gungormus M, Kaya O. The effect of a single dose prednisolone with and without diclofenac on pain, trismus, and swelling after removal of mandibular third molars. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64(12):1761-6.
7. Spies TD, Dreizen S, Stone R. A clinical appraisal of ACTH and cortisone as therapeutic agents in dental medicine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1952; 5:25.
8. Mehra P, Reebye U, Nadershah M, Cottrell D. Efficacy of anti-inflammatory drugs in third molar surgery: a randomized clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013;42:835-42.
9. Grossi GB, Maiorana C, Garramone RA, Borgonovo A, Beretta M, Farronato D, *et al.* Effect of submucosal injection of dexamethasone on postoperative discomfort after third molar surgery: a prospective study. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(11):2218-26.
10. Messer EJ, Keller JJ. The use of intraoral dexamethasone after extraction of mandibular third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975;40(5):594-8.
11. Mico-Llorens JM, Satorres-Nieto M, Gargallo-Albiol J, Arnabat-Dominguez J, Berini-Aytes L, Gay-Escoda C. Efficacy of methylprednisolone in controlling complications after impacted lower third molar surgical extraction. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62(9):693-8.
12. Laureano Filho JR, Maurette PE, Allais M, Cotinho M, Fernandes C. Clinical comparative study of the effectiveness of two dosages of dexamethasone to control postoperative swelling, trismus and pain after the surgical extraction of mandibular impacted third molars. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal* 2008;13(2):129-32.
13. Baxendale BR, Vater M, Lavery KM. Dexamethasone reduces pain and swelling following extraction of third molar teeth. *Anaesthesia* 1993; 48(11):961-4.

14. Alcântara CE, Falci SG, Oliveira-Ferreira F, Santos CR, Pinheiro ML. Pre-emptive effect of dexamethasone and methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery: a split-mouth randomized triple-blind clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014; 43(1):93-8.
15. Becker DE. Basic and Clinical Pharmacology of Glucocorticoids. *Anesth Prog* 2013;60(1):25-32.
16. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids-new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005;353:1711-23.
17. Moore PA, Nahouraii HS, Zovko JG, Wisniewski SR. Dental therapeutic practice patterns in the U.S. II. Analgesics, corticosteroids, and antibiotics. *Gen Dent* 2006;54(3):201-7.
18. Tiwana PS, Foy SP, Shugars DA, Marciani RD, Conrad SM, Phillips C, White RP. The impact of intravenous corticosteroids with third molar surgery in patients at high risk for delayed health-related quality of life and clinical recovery. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; Jan;63(1):55-62.
19. Huffman GG. Use of methylprednisolone sodium succinate to reduce postoperative edema after removal of impacted third molars. *J Oral Surg* 1977;35(3):198-9.
20. Skjelbred P, Lokken P. Post-operative pain and inflammatory reaction reduced by injection of a corticosteroid. A controlled trial in bilateral oral surgery. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;21(5):391-6.
21. Bystedt H, Nordenram A. Effect of methylprednisolone on complications after removal of impacted mandibular third molars. *Swed Dent J* 1985;9(2):65-9.
22. El-Hag M, Coghlan K, Christmas P, Harvey W, Harris M. The anti-inflammatory effects of dexamethasone and therapeutic ultrasound in oral surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1985;23(1):17-23.
23. Sisk AL, Bonnington GJ. Evaluation of methylprednisolone and flurbiprofen for inhibition of the postoperative inflammatory response. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60(2):137-45.
24. Beirne OR, Hollander B. The effect of methylprednisolone on pain, trismus, and swelling after removal of third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;61(2):134-8.
25. Graziani F, D'Aiuto F, Arduino PG, Tonelli M, Gabriele M. Perioperative dexamethasone reduces post-surgical sequelae of wisdom tooth removal. A split-mouth randomized double-masked clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35(3):241-6.

26. Holland CS. The influence of methylprednisolone on post-operative swelling following oral surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1987;25(4):293-9.
27. Chaudhary PD, Rastogi S, Gupta P, Niranjnaprasad Indra B, Thomas R, Choudhury R. Pre-emptive effect of dexamethasone injection and consumption on post-operative swelling, pain, and trismus after third molar surgery. A prospective, double blind and randomized study. *J Oral Biol Craniofac Res* 2015;5(1):21-7.
28. Koçer G, Yuce E, Tuzuner Oncul A, Dereci O, Koskan O. Effect of the route of administration of methylprednisolone on oedema and trismus in impacted lower third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014; 43(5):639-43.
29. Bhargava D, Sreekumar K, Deshpande A. Effects of intra-space injection of twin mix versus intraoral-submucosal, intramuscular, intravenous and per-oral administration of dexamethasone on post-operative sequelae after mandibular impacted third molar surgery: a preliminary clinical comparative study. *Oral Maxillofac Surg* 2014;18(3):293-6.
30. Majid OW, Mahmood WK. Effect of submucosal and intramuscular dexamethasone on postoperative sequelae after third molar surgery: comparative study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2011;49(8):647-52.
31. Warraich R, Faisal M, Rana M, Shaheen A, Gellrich NC, Rana M. Evaluation of postoperative discomfort following third molar surgery using submucosal dexamethasone - a randomized observer blind prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2013; 116(1):16-22.
32. Marques J, Pié-Sánchez J, Figueiredo R, Valmaseda-Castellón E, Gay-Escoda C. Effect of the local administration of betamethasone on pain, swelling and trismus after impacted lower third molar extraction. A randomized, triple blinded, controlled trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2014;19(1):e49-54.
33. Saravanan K, Kannan R, John RR, Nantha Kumar C. A single pre operative dose of sub mucosal dexamethasone is effective in improving post operative quality of life in the surgical management of impacted third molars: a comparative randomised prospective study. *J Maxillofac Oral Surg* 2016;15(1):67-71.
34. Antunes AA, Avelar RL, Martins Neto EC, Frota R, Dias E. Effect of two routes of administration of dexamethasone on pain, edema, and trismus in impacted lower third molar surgery. *Oral Maxillofac Surg* 2011;15(4):217-23.
35. Boonsiriseth K, Klongnoi B, Sirintawat N, Saengsiravin C, Wongsirichat N. Comparative study of the effect of dexamethasone injection and consumption in lower third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012; 41(2):244-7.

36. Vyas N, Agarwal S, Shah N, Patel D, Aapaliya P. Effect of single dose intramuscular methylprednisolone injection into the masseter muscle on the surgical extraction of impacted lower third molars: a randomized controlled trial. KUMJ 2014;12(45):4-8.
37. Vegas-Bustamante E, Micó-Llorens J, Gargallo-Albiol J, Satorres-Nieto M, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Efficacy of methylprednisolone injected into the masseter muscle following the surgical extraction of impacted lower third molars. Int J Oral and Maxillofac Surg 2008; 37(3):260-3.
38. Lim D, Ngeow WC. A comparative study on the efficacy of submucosal injection of dexamethasone versus methylprednisolone in reducing postoperative sequelae after third molar surgery. J Oral Maxillofac Surg 2017 Nov;75(11):2278-86.
39. Esen E, Tasar F, Akhan O. Determination of the anti-inflammatory effects of methylprednisolone on the sequelae of third molar surgery. J Oral Maxillofac Surg 1999;57(10):1201-6.
40. Neupert EA, Lee JW, Philput CB, Gordon JR. Evaluation of dexamethasone for reduction of postsurgical sequelae of third molar removal. J Oral Maxillofac Surg 1992;50(11):1177-82.

Tabela 1 - Principais ensaios clínicos na literatura revisada

| Ano | Autor | Amostra e grupos | Desfechos | | |
|------|---------------------|---|---|--|--|
| | | | Dor | Edema | Trismo |
| 1977 | Huffman | G1 (n44): Controle G2 (n42): MTP IV 40mg Pre-op G3 (n43): MTP IV 125mg Pre-op | NA | Redução significativa em 24 e 48h utilizando MTP | NA |
| 1982 | Skjelbred e Lokken | G1(n24): BMT IM 9mg Pre-op G2(n24): Placebo – SS (Crossover) | Redução da dor com BMT em relação ao placebo até 3d (p<0,001) | Redução significativa 3d e 6d com BMT (p<0,001) | Redução da abertura bucal Placebo: 44% no 3d BMT: 27% (p<0,001) |
| 1985 | Bystedt e Nordenram | G1(n20): MTP VO 12mg pre-op + 8mg d por 3d G2(n20): Placebo (Crossover) | Sem diferenças estatísticas entre os grupos | Sem diferenças estatísticas entre os grupos | Sem diferenças estatísticas entre os grupos Concluíram que a cirurgia não foi tão traumática a ponto de demonstrar diferença. |

| | | | | | |
|------|----------------------------|--|---|--|---|
| 1985 | El-Hag <i>et al.</i> | G1(n32): Controle G2(n38): DXT IM 10mg 1h pre-op G3(n33): Ultrassom | NA | Redução do edema em comparação ao placebo p<0,05 | Redução do trismo em comparação ao placebo p<0,05 |
| 1985 | Sisk e Bonnington | G1(n19): Placebo G2(n18): MTP IV 125mg pre-op G3(n18): Flurbiprofeno | Sem diferenças até 6h pos-op Redução nas 7h pos-op em relação ao placebo | Redução do edema em 72h em relação ao placebo | Sem diferenças significativas entre os grupos. |
| 1986 | Beirne e Hollander | G1(n15): MTP IV 125mg pre-op G2(n16): Placebo | Sem diferenças entre grupos | Redução significativa em 24-72h | Sem diferenças significativas entre os grupos |
| 1987 | Holland | G1(n20): MTP IV 40mg pre-op G2(n20): Placebo (Crossover) | Redução significativa em 24h em relação ao placebo | Redução significativa em 24h em relação ao placebo | NA |
| 1992 | Neupert <i>et al.</i> | G1(n60): DXT IV 4mg pre-op G2(n60): Placebo (Crossover) | 49 dos 60 tiveram menor dor no grupo corticoide | Sem diferenças entre grupos | Maior abertura bucal no grupo DXT |
| 1993 | Baxendale <i>et al.</i> | G1(n50): DXT VO 8mg 2h pre-op G2(n50): Placebo (Crossover) | Score de dor significativamente menor em 4h pos-op no grupo DXT | Mais pacientes tiveram edema severo no grupo placebo p<0,05 | Sem diferenças entre grupos |
| 1999 | Esen <i>et al.</i> | G1(n20): MTP IV 125mg pre-op G2(n20): Placebo | Grupo corticoide usou 42% menos analgésicos pos-op | 42% menos edema no grupo corticoide em 48h | NA |
| 2006 | Buyukkurt <i>et al.</i> | G1(n15): PDS 25mg IM pos-op G2(n15): PDS 25mg IM pos-op + Diclofenaco pos-op VO G3(n15): Placebo | Grupos de PDS-redução da dor em comparação ao placebo em 6 e 7h | Grupos de PDS redução do edema em comparação ao placebo em 48h | Menor redução de abertura bucal no grupo PDS+ Diclofenaco |
| 2006 | Graziani <i>et al.</i> | G1(15): DXT Endo-alveolar 4mg G2(14): DXT Endo-alveolar 10mg G3(14): DXT 4mg SubM (Crossover) | Sem diferenças significativas na redução da dor | DXT reduz significativamente o edema em 48h | DXT endo-alveolar reduz o trismo. Sem diferenças entre o grupo DXT, subM e controle |
| 2006 | Mico-Llorens <i>et al.</i> | G1(n31): MTP IM 40mg pos-op G2(n31): Placebo Crossover | Redução significativa em relação ao controle em 6h pos-op | Redução significativa do edema em relação ao controle em 48h | Redução significativa do trismo em relação ao controle em 48h |

| | | | | | |
|-------------|--------------------------------|---|---|--|--|
| 2007 | Grossi <i>et al.</i> | G1(n18): DXT SubM 4mg pre-op G2(n20): DXT SubM 8mg pre-op G3(n23): Controle | Não houve diferenças significativas no consumo de analgésicos | Grupos DXT obtiveram menor edema severo | Não houve diferenças significativas para o trismo |
| 2008 | Laureano Filho <i>et al.</i> | G1(n30): DXT VO 8mg 1h pre-op G2(n30): DXT VO 4mg 1h pre-op | Sem diferenças estatísticas entre grupos | DXT 8mg apresentou maior redução de edema em 24 e 48h | DXT 8mg apresentou maior redução do trismo em 24 e 48h |
| 2008 | Vegas-Bustamante <i>et al.</i> | G1(n35): MTP IMM 40mg pos-op G2(n35): Controle | Redução significativa da dor após 6h no grupo corticoide | MTP mostrou melhores resultados em 2 e 7d | MTP mostrou melhores resultados em 2 e 7d |
| 2011 | Antunes <i>et al.</i> | G1(n18): DXT IMM 8mg pre-op G2(n20): DXT VO 8mg 1h pre-op G3(n22): Controle | Diferenças significativas entre os grupos controle e corticoide | DXT VO obteve valores maiores de edema do que DXT IMM | Diferenças significativas entre os grupos controle e corticoide |
| 2011 | Majid e Mahmood | G1(n10): DXT SubM 4mg pos-op G2(n10): DXT IM 4mg pos-op G3(n10): Controle | DXT demonstrou redução dos valores de dor ($p < 0.05$) | DXT demonstrou redução dos valores do edema ($p < 0,001$) | DXT SubM obteve valores menores de trismo no 1d pos-op ($p = 0.04$) |
| 2012 | Boonsiriseth <i>et al.</i> | G1(n20): DXT IM 8mg pre-op G2(n20): DXT VO 8mg por 1d (Crossover) | Sem diferenças para dor pos-op | Sem diferenças para o edema pos-op | Sem diferenças em relação ao trismo pos-op |
| 2012 | Klongnoi <i>et al.</i> | G1(n20): DXT IM 8mg 1h pre-op G2(n20): Placebo | DXT reduziu significativamente a dor em 48 e 168h | Diferenças significativas foram encontradas no 2d pos-op favorecendo o grupo corticoide | Sem diferenças estatísticas em relação ao edema pos-op |
| 2013 | Mehra <i>et al.</i> | G1(n20): Placebo IV +Placebo VO G2(n20): Ibuprofeno 600mg pre-op + 1 semana G3(n20): DXT IV 8mg + placebo VO G4(n20): DXT IV 8mg + Ibuprofeno 600mg 1 semana | G4 mostrou menores valores de dor do que os outros grupos | Redução estatisticamente significativa entre os grupos intervenção comparados ao placebo | Redução estatisticamente significativa entre os grupos intervenção comparados ao placebo |
| 2013 | Warraich <i>et al.</i> | G1(n50): DXT SubM 4mg pre-op G2(n50): Controle | Valores de dor do 2d ao 10d foram menores no grupo DXT | DXT mostrou valores menores em relação ao controle | DXT mostrou valores menores de trismo do que o controle |
| 2014 | Alcantara <i>et al.</i> | G1(16): DXT 8mg VO 1h pre-op G2(16): MTP VO 40mg 1h pre-op | Sem diferenças estatisticamente significantes | DXT mostrou menores valores de edema do que MTP | DXT mostrou menores valores de trismo do que MTP em 48h |

| | | | | | |
|------|-------------------------|---|--|--|---|
| | | (Crossover) | | | |
| 2014 | Koçer <i>et al.</i> | G1(11): Controle G2(11): MTP IMM 20mg pos-op G3(11): MTP VO 20mg 1h pre-op G4(11): MTP IV 20mg pos-op | NA | MTP IMM mostrou valores menores de edema | MTP reduziu os valores de trismo em relação ao controle |
| 2014 | Marques <i>et al.</i> | G1(n25): BMT SubM 12mg pos-op G2(n25): Placebo (Crossover) | Não houve diferenças estatísticas | Não houve diferenças estatísticas | Não houve diferenças estatísticas |
| 2014 | Vyas <i>et al.</i> | G1(n30): MTP IMM pre-op G2(n30): MTP IMM pos-op | MTP mostrou menores valores de dor em 6h pos-op | MTP pre-op mostrou menores valores de edema | MTP pre-op mostrou menores valores de trismo |
| 2015 | Chaudhary <i>et al.</i> | G1(n100): DXT IV 4mg 1h pre-op G2(n100): DXT IV 8mg 1h pre-op | Sem diferenças estatísticas para dor | Sem diferenças estatísticas para edema | Sem diferenças estatísticas para o trismo |
| 2016 | Saravanan <i>et al.</i> | G1(n20): DXT IM 4mg pre-op G2(n20): DXT SubM pre-op G3(n20): Controle | DXT reduziu significativamente a dor comparado ao controle | DXT reduziu significativamente o edema comparado ao controle | DXT SubM reduziu significativamente o trismo pos-op |

Legendas: NA (Não Avaliado), DXT (dexametasona), MTP (metilprednisolona), BMT (betametasona), PDS (prednisolona), VO (via oral), IV (intravascular), IM (intramuscular), IMM (intramuscular massetérico), SubM (submucoso), pre-op (pré-operatório), pos-op (pós-operatório), d (dia), h (hora), n (amostra).

3. ARTIGO 2

O artigo de revisão sistemática e meta-análise a seguir intitula-se “**Uso de Anti-inflamatórios na exodontia de terceiros molares retidos – revisão sistemática e meta-análise**” e foi formatado de acordo com as normas do periódico *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, ISSN 0901-5027, o qual possui Qualis A1, segundo a plataforma Sucupira.

RESUMO:

A indicação de anti-inflamatórios esteroidais ou glicocorticoides no perioperatório da exodontia de terceiros molares retidos é uma prática utilizada para reduzir a morbidade pós-cirúrgica. No entanto, a grande variabilidade de fármacos e de formas de uso dificulta a verificação do real efeito anti-inflamatório dessas medicações bem como a obtenção de um protocolo terapêutico validado pela literatura. A presente pesquisa avaliou por meio de revisão sistemática e meta-análise o efeito dos glicocorticoides na redução da dor, edema e trismo pós-operatórios de terceiros molares retidos comparando-o com controle e Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). Para tal, foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados *Pubmed*, *EMBASE* e *Cochrane Library*, utilizando termos específicos montados em estratégias de busca personalizadas para cada base de dados. Setenta e cinco artigos foram recuperados em texto completo para análise levando em consideração os critérios de elegibilidade. Após avaliação pareada, 34 artigos preencheram os critérios para a revisão final. O resultado da análise sugeriu que os indivíduos tratados com corticoides obtiveram redução da dor recente (-7.66mm [-11.28, -4.04]) e tardia (-6.19mm [-13.55, 1.18]), porém sem diferença significativa para essa última. Também obtiveram redução do edema recente (-2.52mm [-3.27, -1.77]) e tardio (-0.56mm [-0.79, -0.34]) bem como do trismo recente (-4.01mm [-4.89, -3.12]) e tardio (-2.33 [-3.14, -1.51]). Já, quando os corticoides foram comparados aos AINES, a meta-análise sugeriu leve efeito na redução da dor recente (-0.26 [-0.45, -0.08]) e do edema recente (-0.72 [-1.24, -0.20]), levando em consideração o *standardized mean difference* (SMD).

INTRODUÇÃO

A exodontia de terceiros molares retidos é um procedimento cirúrgico muito requerido nos consultórios odontológicos. Sabe-se que cerca de 10 milhões de extrações de terceiros molares são realizadas todos os anos nos Estados Unidos¹. As indicações para esse procedimento incluem, entre outros, o risco de impacção dentária, de cáries, pericoronarite, alterações na raiz distal dos segundos molares, cistos odontogênicos, apinhamento dentário e posicionamento desfavorável com improvável erupção²⁻⁴.

O procedimento cirúrgico apresenta um espectro muito amplo de complexidade, variando de intervenções ambulatoriais, até o uso de ambientes hospitalares sob anestesia geral^{5,6}. Desta forma, são esperados diferentes níveis de dor, edema e trismo pós-operatórios⁶. Esses efeitos indesejados são resultantes da resposta natural do organismo ao procedimento cirúrgico e podem ser minimizados ou amenizados seguindo recomendações pós-operatórias básicas^{6,7}. Estas podem contemplar, entre outras alternativas, o repouso, a manutenção da cabeça elevada, dieta líquida e fria, bem como o uso intermitente da crioterapia^{6,8}. Todavia, estas medidas não costumam ser suficientes e a terapia farmacológica, invariavelmente, deverá ser empregada⁸. Em relação aos fármacos que visam a redução da morbidade na exodontia de terceiros molares retidos e na cirurgia bucodentária de modo geral, apresentam-se inúmeras medicações com potencial analgésico e/ou anti-inflamatório⁹. Os analgésicos mais comumente utilizados para dor pós-operatória são o paracetamol e a dipirona⁸. Os analgésicos opióides também são bastante prescritos, em combinação com os analgésicos comuns, quando

necessários e não continuamente. Já os anti-inflamatórios subdividem-se em: não esteroidais (AINES) e esteroidais ou glicocorticoides^{8,9}.

A aplicação de anti-inflamatórios esteroidais ou glicocorticoides no perioperatório da exodontia de terceiros molares retidos é uma prática utilizada para reduzir a morbidade pós-cirúrgica, especialmente o edema¹⁰. A dexametasona e a metilprednisolona são os fármacos comumente referidos na literatura, nas suas mais distintas formas de administração, seja por via oral, intramuscular, além das variantes intramassetérica, submucosa e intravascular¹¹⁻¹⁴. Em geral, são administrados antes do procedimento, mas podem ser indicados no trans ou no pós-operatório^{13,14}. Além disso, a prescrição de AINES, também é uma prática usual, visando reduzir a morbidade pós-cirúrgica¹⁵⁻¹⁷. O ibuprofeno e o diclofenaco são drogas comumente utilizadas e têm como objetivo principal o controle da dor. No entanto, pouco efeito na redução do edema e do trismo é esperado^{17,18}.

A preferência pelo uso dos AINES em detrimento dos corticoides foi observada nas citações da literatura^{19,20}. Isso ocorre devido ao receio dos efeitos colaterais dos mesmos²⁰. No entanto o uso dos corticoides a curto prazo não causa imunossupressão, pois a intensidade e duração da terapia são proporcionais à gravidade dos efeitos adversos, com exceção das reações alérgicas^{21,22}. Sabe-se que reações adversas também podem ocorrer pelo uso prolongado dos AINES como úlcera péptica, nefropatia, entre outras²³. Existe uma tendência do cirurgião-dentista ou bucomaxilofacial considerar os corticoides e AINES como equivalentes. No entanto, não são e na cirurgia de terceiros molares retidos podem ser utilizados de forma complementar²⁴⁻²⁶.

É de extrema importância conhecer um esquema de prescrição farmacológico validado pela literatura, tendo em vista que a exodontia de terceiros molares retidos é uma intervenção cirúrgica bucal comum nos consultórios odontológicos, existindo a possibilidade dos pacientes estarem sendo subtratados quanto à dor e desconforto pós-operatórios^{27,28}. Somado a isso, existem diversas revisões sistemáticas sobre o uso de corticoides, que apontam para um impacto positivo desse medicamento na dor, edema e trismo pós-operatório. Porém os estudos não mostram a estimativa do efeito, pois não meta-analisam os dados²⁸⁻³¹. Sabe-se que nos últimos 10 anos houve um aumento significativo do número de publicações relacionadas ao tema.

É visível a necessidade de evidências científicas e sumarização dos dados para que se discuta de forma apropriada o uso de corticoide na cirurgia de terceiros molares retidos. Assim sendo, este estudo objetivou realizar uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados comparando corticoides com AINES e controle.

MATERIAIS E MÉTODOS

Uma revisão sistemática da melhor evidência disponível na literatura foi realizada para responder a seguinte pergunta: Na exodontia de terceiros molares retidos o uso de corticoide é efetivo na redução da dor, edema e trismo em comparação com AINES ou controle?

O protocolo dessa revisão sistemática foi registrado na PROSPERO sob o número CRD42017078425. Para a realização da busca eletrônica sistemática foram utilizadas as bases de dados, sugeridas pelo capítulo 6.2.1 do Manual da *Cochrane*³², *Medline* (1950-Out/2016), *EMBASE* (Out/2016) e *Cochrane Library*

(Out/2016), sem restrição de idioma. Por conseguinte, os termos buscados foram: “*Molars, Third, Molar Tooth, Dental Surgery, Steroids, Anti-inflammatory agents, Glucocorticoids, Prednisolone, Prednisone, Betamethasone, Methylprednisolone, Dexamethasone, Hydrocortisone*”. Ademais, por se tratarem de bases de dados distintas, necessitaram estratégias de busca distintas, adequando os termos aos descritores controlados *Mesh terms* (*Medical subject headings*) e *Emtree terms* (*EMBASE subject headings*) de cada base (Apêndice A). Além disso, foi realizada uma busca adicional, a partir de 2011, nos anais da *International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery (ICOMS)* e dos encontros anuais da *American Association of Oral and Maxillofacial Surgery (AAOMS Annual Meeting)*, bem como o *google scholar*, biblioteca *Ethos*, banco de teses da CAPES e *Open gray*.

Tabela 1

Critérios de elegibilidade para a revisão final

Ser um ensaio clínico randomizado

Avaliar dor e/ou edema e/ou trismo

Relatar estatística descritiva (média e desvio-padrão) dos desfechos

Realizar a intervenção corticoide comparando com AINES ou controle

Após a avaliação pareada, foram incluídos na revisão final os artigos que preencheram todos os critérios de elegibilidade. A análise dos mesmos foi realizada levando-se em consideração a qualidade metodológica e os dados extraídos de forma sistemática. Para tal, utilizou-se um formulário de extração de dados especificamente desenvolvido para este fim, em que foram consideradas as seguintes variáveis: dor, edema e trismo (Apêndice B)

- Dor: Considerou-se exclusivamente a medida pós-operatória, tendo em vista a inexistência de dor pré-operatória, mensurada em escala visual analógica (EVA) de 100 milímetros (mm).
- Edema: Considerou-se como a diferença em milímetros (mm) entre as medidas pré e pós-operatórias realizadas na face do paciente. No caso da apresentação das médias e desvios-padrão das medidas da face separadamente e não a média entre essas, foi escolhida uma delas para análise, entre os pontos anatômicos.
- Trismo: Considerou-se a diferença em milímetros (mm), na abertura bucal pré e pós-operatória.

Para os artigos que apresentaram medidas em mais de um momento pós-operatório, foram definidos 2 momentos para extração dos dados:

O momento recente contemplou o período entre o pós-operatório imediato e 3 dias, em que a extração de dados ocorreu no momento 48h ou segundo dia pós-operatório. Para artigos que não aferiram especificamente nesse momento, os valores referentes ao edema e ao trismo foram extraídos do terceiro dia ou do momento mais próximo a esse. Os valores referentes à dor, na ausência do segundo dia pós-operatório, foram extraídos do primeiro dia ou do momento mais próximo a esse.

O momento tardio contemplou o período entre 4 e 7 dias pós-operatórios em que a extração de dados ocorreu no momento 168h ou sétimo dia pós-operatório. Nos artigos que não aferiram especificamente esse momento, os valores referentes à dor, edema e trismo foram extraídos do período mais próximo ao sétimo dia.

Para artigos que apresentaram estatística descritiva em forma de gráficos, as médias e desvios-padrão foram extraídas dos próprios gráficos, utilizando-se o programa *WebPlotDigitizer*³³. O processo de extração de dados foi realizado de forma pareada, incluindo os dados gráficos. Discordâncias, quando presentes, foram revertidas, entrando em consenso.

Foram excluídos os artigos que apresentaram estatística descritiva, com outra medida de tendência central, que não fosse a média. Os artigos que apresentaram estatística em forma de média, porém sem explicitar o desvio-padrão, foram mantidos e seus autores contatados por *e-mail* para envio de informação complementar.

Os artigos que apresentaram a medida de dispersão em erro-padrão foram convertidos em desvio-padrão utilizando a seguinte fórmula: $DP=EP \times \sqrt{n}$. A fórmula significa que o desvio padrão é igual ao erro padrão multiplicado pela raiz quadrada da amostra. Outras variáveis extraídas dos artigos incluíram: autor, nome do artigo, dados da publicação, randomização (sim/não), boca dividida ou *split mouth* (sim/não), cegamento (paciente, cirurgião e aferidor), cirurgião único (sim/não), método de aferição do edema, do trismo e da dor; número total da amostra, número de indivíduos em cada grupo; características da retenção: localização (maxila, mandíbula, max/mand), tipo de retenção (Pell e Gregory Classe I,II,III /a,b e c e/ou classificação de Winter); corticoide: tipo, dose, momento de administração (pré-operatório e pós-operatório) e a via de administração (intravascular – IV, intramuscular – IM, intramassetérico – IMM, submucoso – SubM e via oral – VO); Placebo: tipo e via de administração.

Nessa revisão os artigos que apresentaram médias e desvios-padrão da diferença entre os valores pré e pós-operatórios relativos ao edema e ao trismo, foram extraídos diretamente. No entanto, nos artigos que apresentaram exclusivamente a estatística descritiva relacionada a momentos específicos, o desvio-padrão da diferença não pode ser calculado. Além disso, para os artigos em que os autores não apresentaram, nem enviaram a medida de dispersão por e-mail e também careceram de desvio-padrão, restou a imputação de desvio-padrão ou a exclusão desses artigos. No entanto, o manual da *Cochrane* mostra no capítulo 16.1.3³² as formas de realizar essa imputação do desvio-padrão e outros dados e que esse fato é relativamente comum em meta-análises. A imputação dos desvios-padrão faltantes foi realizada usando o de maior valor dos estudos incluídos nessa revisão para cada desfecho.

Quando estudos apresentaram mais de 1 grupo de intervenção/corticoide os resultados foram combinados, usando a fórmula abaixo, recomendada pelo manual da *Cochrane*:

Figura 1 - Fórmula utilizada para montar uma única amostra.

| | Group 1 (e.g. males) | Group 2 (e.g. females) | Combined groups |
|-------------|----------------------------|------------------------------|--|
| Sample size | N_1 | N_2 | $N_1 + N_2$ |
| Mean | M_1 | M_2 | $\frac{N_1M_1 + N_2M_2}{N_1 + N_2}$ |
| SD | SD_1 | SD_2 | $\sqrt{\frac{(N_1 - 1)SD_1^2 + (N_2 - 1)SD_2^2 + \frac{N_1N_2}{N_1 + N_2}(M_1^2 + M_2^2 - 2M_1M_2)}{N_1 + N_2 - 1}}$ |

Extraído de Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Version 5.0.0. *The Cochrane Collaboration*; updated 2011.

N (amostra); M (média); SD (desvio-padrão)

Foram combinados no máximo 2 grupos intervenção seguindo a seguinte ordem: via oral, intramassetérica ou submucosa, intramuscular e intravascular, quando os mesmos apresentaram as mesmas doses.

Para realização das análises foi utilizado o *software Review Manager* (RevMan 5.3)³⁴. Os desfechos foram avaliados pela diferença de média calculada como Δ (Delta) entre o valor final e o inicial das variáveis. A heterogeneidade foi avaliada com o teste do I^2 , onde valores até 25% foram considerados de heterogeneidade baixa, entre 25 e 50%, moderada, e acima de 50%, alta. Para analisar o impacto da variável dose na média da estimativa de efeito, realizou-se uma meta-regressão, onde as doses totais de corticoide administradas nos estudos foram convertidas para uma escala única de acordo com a potência, tomando a hidrocortisona como referência. Utilizou-se modelo de efeitos mistos (*mixed-effects model*), onde foi aferida a significância estatística do parâmetro dose na equação de meta-regressão utilizando o *software* (R 3.4.2)³⁵.

RESULTADOS

A busca eletrônica retornou 705 citações no Pubmed, 2981 citações no EMBASE e 188 citações no *Cochrane Library*. Após eliminação de duplicatas, 2914 artigos passaram pela análise de títulos e resumos. Desses, 2839 foram excluídos e 75 artigos foram considerados para a análise de texto completo. Quarenta e um estudos não preencheram os critérios de elegibilidade, remanescendo 34 artigos para a revisão final (Fig.2). As razões para exclusão estão sumarizadas na Tabela 2 e as características dos estudos incluídos na revisão final estão disponíveis na Tabela 3.

Corticoide vs controle

Dor

Sete estudos apresentaram o desfecho dor com avaliação por EVA 100mm. Quando apresentadas em centímetros, a escala foi transformada para milímetros. De 312 pacientes incluídos na avaliação da dor recente, 168 foram do grupo intervenção e 144 do controle. Já no momento tardio, o total foi de 162 pacientes incluídos. O grupo corticoide obteve valores menores de dor em relação ao controle, -7,66mm [-11,28 -4.11] com heterogeneidade de 0% (Fig.3), no momento recente estatisticamente significativo. No momento tardio o grupo corticoide obteve diferença média de -6,19mm [-13.55, 1.18] sem diferença estatisticamente significante entre os grupos (Fig.4).

Edema

Visando obter a diferença média, foram incluídos exclusivamente os estudos que utilizaram o método métrico, utilizado primeiramente por Amin e Laskin³⁶ que realiza medidas lineares da face. Assim sendo, 13 estudos foram inseridos na análise quantitativa.

De 655 pacientes incluídos na avaliação do edema recente, 348 foram do grupo intervenção e 307 do grupo controle. O grupo intervenção obteve valores menores de edema em relação ao controle, -2.44mm [-3.39, -1.48] no momento recente estatisticamente significativo. Mesmo selecionando exclusivamente um método de aferição para o edema, houve heterogeneidade de 49% segundo o I^2 (Fig.5). Então, foi realizada a análise de subgrupos,

separando os estudos que aferiram o edema com uma medida, duas medidas e 3 ou mais medidas da face (Fig.6). Com essa etapa, a heterogeneidade ficou entre 0% e 29%, segundo I^2 . A avaliação do edema tardio totalizou 655 pacientes, tendo o grupo intervenção 348 pacientes e o controle 307 pacientes. O grupo intervenção no momento tardio obteve valores menores de edema em relação ao controle, -0.56mm [-0.79, -0.34] (Fig.7) estatisticamente significativo.

Trismo

Vinte e quatro estudos apresentaram o desfecho trismo. De 1222 pacientes incluídos na avaliação do trismo recente, 627 foram do grupo intervenção e 595 do grupo controle. Já no momento de trismo tardio, o total foi de 1099 pacientes incluídos na avaliação. O grupo intervenção obteve valores menores de trismo em relação ao controle nos momentos recente -4.01mm [-4.89, -3.12] (Fig.8) e tardio -2.32mm[-3.14, -1.51] (Fig.9). Em ambos foi mantida a heterogeneidade de 0% e a diferença estatisticamente significativa.

As doses consideradas para a análise variou de 96mg a 625mg, tendo média de 262,5mg de hidrocortisona. A meta-regressão para o desfecho dose não indicou diferenças estatísticas para nenhum dos desfechos.

Corticoide vs AINES

Dor

Sete estudos apresentaram o desfecho com avaliação por escalas de dor. Devido à variabilidade das mesmas foi utilizada a SMD. De 469 pacientes incluídos na avaliação da dor recente, 234 eram do grupo corticoide e 235 do grupo AINES. O grupo corticoide obteve *standardized mean difference* (SMD)

de -0.26 [-0.45, -0.08] (Fig.10) estatisticamente significativa. Já no momento tardio, a meta-análise não pode ser realizada pela falta de dados, pois exclusivamente 2 estudos apresentavam avaliação tardia da dor e um deles carecia de desvio-padrão.

Edema

Quatro estudos foram incluídos na análise quantitativa. Devido à variabilidade de métodos de aferição foi utilizada a SMD. De 257 pacientes incluídos na avaliação do edema recente, 129 foram do grupo corticoide e 128 do grupo AINES. O grupo corticoide obteve SMD de -0.72 [-1.24, -0.20] (Fig.11) estatisticamente significativa. Já no momento tardio a meta-análise não pode ser realizada devido à falta de dados, pois exclusivamente 2 estudos apresentavam a avaliação tardia e ambos careciam de desvio padrão.

Trismo

Oito estudos avaliaram o trismo recente. No entanto apenas 2 estudos relataram o desvio-padrão para o desfecho. Logo a meta-análise com todos não foi realizada, pois o grau de incerteza ficou elevado. A meta-análise desses 2 estudos compreendeu 160 pacientes, 80 do grupo corticoide e 80 do grupo AINES. O grupo corticoide obteve valores menores de trismo em relação ao AINES com diferença média de -4.21mm [-5.61, -2.81] estatisticamente significativa.

DISCUSSÃO

O propósito dessa pesquisa foi avaliar se a administração de corticoides no perioperatório de exodontia de terceiros molares retidos reduz os

sinais e sintomas inflamatórios durante o pós-operatório. Foi avaliado, mais especificamente, um momento recente de 48h e um momento tardio de 168h, quando comparado o uso de corticoides aos AINES e ao controle.

O resultado da meta-análise sugeriu que a administração perioperatória leva a uma redução moderada dos sintomas quando comparada ao controle, principalmente no momento recente. Nessa meta-análise relativa ao corticoide comparado ao controle o objetivo era usar a diferença média, devido ao grande número de estudos relacionados. A intenção foi manter as unidades de medida originais para facilitar a compreensão dos resultados e a tomada de decisões. O grupo corticoide, no momento recente, experimentou redução significativa na dor, edema e trismo em comparação ao controle. Quanto ao momento tardio, a diferença nos desfechos entre os 2 grupos demonstrou uma redução, permanecendo estatisticamente significativa para todos os desfechos exceto para dor tardia. Deve-se sempre ter cautela ao interpretar os resultados obtidos em relação a sua relevância clínica. Ainda assim, observa-se que o corticoide possui efeitos sobre os desfechos avaliados até o sétimo dia pós-operatório exceto para dor tardia.

Em relação à avaliação da dor foram consideradas apenas EVA de 100mm, no intuito de manter a unidade de medida. No entanto a literatura mostrou diferentes tipos de escalas como outros formatos de EVA, escala numérica e escala *Haft-Parker*. Além disso, o consumo de analgésicos em alguns artigos foram contabilizados, porém não fizeram parte dessa avaliação. No momento recente, a heterogeneidade manteve-se em 0%. No entanto, para o momento tardio, manteve-se em 48% entre os 4 estudos avaliados. A heterogeneidade ocorre quando a variação dos resultados é maior que a

esperada ao acaso¹⁰⁶. Essa variação inevitavelmente surgirá quando os estudos são reunidos em revisões sistemáticas.

A mensuração do edema variou na literatura, mas pode ser classificada da seguinte maneira: 1) Arco-facial – consistindo em um arco com planos verticais ou pinos que se deslocam com a formação do edema após a cirurgia de terceiros molares; 2) Método métrico – consistindo em medidas lineares da face entre estruturas faciais; 3) Imaginológico – consistindo em mensurações de ultrassonografias ou cortes tomográficos 4) Fotográfico – consistindo em medidas da face baseadas em fotografias pré e pós-operatórias.

Na meta-análise de corticoides comparando com controle foram utilizados apenas estudos que aplicaram o método métrico, ou seja, que utilizaram medidas diretas da face em milímetros. Essa escolha foi feita para que obtivéssemos uma medida objetiva como a diferença média. Além disso, por mais que Amin e Laskin³⁶ tenham primeiramente relatado esse método de mensuração do edema em 1983, houve bastante aceitação por parte dos autores, sendo frequentemente utilizado, o que não aconteceu com os outros métodos referidos anteriormente. Isso muito provavelmente deve-se ao fato de ser uma técnica simples, prática e de alto custo-benefício. No entanto é importante relatar que o método é suscetível a erro, pois a comissura labial pode ficar indefinida, devido ao afastamento da região durante a cirurgia e, principalmente, a marcação do ângulo mandibular pode ser desafiadora com o edema pós-operatório.

Para a avaliação do trismo foi obtido o maior número de artigos e em sua totalidade aferiram a abertura bucal como a distância interincisal em

milímetros. Devido à objetividade e ao baixo risco para erro de aferição foi a análise mais acurada dessa meta-análise.

Em relação ao efeito anti-inflamatório dos corticoides na exodontia de terceiros molares retidos quando comparados aos AINES, essa revisão retornou 10 artigos, dos quais a maioria realizou exclusivamente a avaliação no momento recente e utilizou diferentes métodos para a aferição dos desfechos. Por esta razão, a medida utilizada foi o *Standardized mean difference*.

O grupo corticoide apresentou redução leve da dor e moderada do edema em relação aos AINES. O SMD é uma medida-sumário em meta-análise utilizada quando os estudos aferem o mesmo desfecho, porém de diferentes formas¹⁰⁸. Nessa circunstância é necessário passar os resultados para uma escala uniforme antes de serem combinados. SMD expressa o tamanho do efeito da intervenção em cada estudo relativo à variabilidade observada em cada um deles. Apesar de ser precisa, a compreensão pode ser mais difícil. A magnitude do efeito do SMD pode ser interpretada em ciências sociais como pequena, 0.2; média 0.5; e grande 0.8¹⁰⁷.

Na análise do edema recente para corticoides vs controle se convertermos a diferença média em SMD o resultado é -0.83 [-1.17, -0.49], muito próxima ao tamanho de efeito do edema recente comparado ao AINES. É possível sugerir que há efeito similar sobre ambos e que os AINES apresentam pouco efeito sobre o edema. Todavia, a comparação entre AINES e placebo necessitaria uma análise indireta com meta-análise em rede, o que não foi realizado, pois essa informação muito provavelmente deve existir de forma direta na literatura e esse não foi o objetivo central dessa análise.

Em relação ao trismo devido à falta de desvios-padrão foi realizada especificamente com os 2 estudos que os apresentaram. O resultado mostrou uma diferença média similar a da análise comparada ao placebo. Esses resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que é fundamental a realização de mais estudos comparando AINES com corticoides permitindo que conclusões mais apuradas sejam obtidas.

Em 2008 Markiewicz *et al.*¹⁰⁸ realizaram em uma revisão sistemática e relataram a redução do edema e do trismo com o uso do corticoide em relação ao controle, porém não da dor. Nesse estudo os autores incluíram vários métodos de aferição da dor e do edema. A revisão sistemática de Herrera-Briones *et al.*²⁹ realizada no *Medline*, *Scopus* e *Cochrane*, incluiu 28 artigos, mas não realizaram meta-análise. Os autores concluíram que o uso do corticoide reduz a intensidade do trismo e da inflamação e que a via parenteral parece ser superior do que a oral.

Em 2016 Ngeow e Lim³¹ publicaram uma revisão sistemática da literatura realizada no *Medline*, *EMBASE* e *Google scholar* entre os anos de 2006 e 2016. Trinta e quatro artigos foram incluídos na revisão final, contudo não houve meta-análise. Os autores concluíram que os corticoides reduzem o edema e o trismo. entretanto a diminuição da dor é ainda questionável.

No presente estudo a qualidade metodológica das pesquisas, de modo geral, foi considerada boa, envolvendo ensaios clínicos randomizados, muitos deles seguindo o *CONSORT statement*¹⁰⁹. No entanto, o segredo da alocação, uma técnica usada para prevenir o viés da seleção, raramente foi relatado nos

estudos. Sabe-se que este deveria ser sempre mencionado no artigo, detalhando no mesmo, a forma como foi realizada^{110,111}.

Na tabela de risco de viés, foi incluído o cegamento do cirurgião. Há 3 momentos vitais em que a equipe de pesquisa pode influenciar diretamente no resultado do estudo: durante a alocação, o que é contornado com randomização apropriada, durante a cirurgia e aferindo os desfechos no pré e pós-operatórios. Um ensaio clínico bem conduzido sobre esse assunto deve ter obrigatoriamente o cegamento do paciente, do cirurgião e do aferidor. Em último caso, quando não for possível o cegamento do paciente e do cirurgião, pois a via de administração da medicação pode ser diferente, ou não tiver placebo envolvido, o aferidor invariavelmente deverá estar cegado.

O presente estudo apresenta uma série de limitações. A maior parte delas surge do fato da revisão sistemática e da meta-análise dependerem da qualidade dos estudos publicados e de suas metodologias para embasar seus resultados.

A primeira limitação é o viés de publicação. Quando observamos principalmente os *Begg's funnel plots* da análise do trismo e do edema, em que estão a maior parte dos estudos da revisão, podemos identificar o viés de publicação. Esse está baseado na premissa de que estudos com resultados negativos podem não ser publicados, pelo fato dos autores não escreverem os artigos e submetê-los porque esses tem maior chance de serem rejeitados durante a revisão pareada. No entanto esse tipo de viés não compromete a pesquisa.

A segunda limitação do estudo é a falta de relato do método de randomização que consiste de 2 processos: alocação aleatória e ocultação da alocação¹¹⁰. Apesar dessa revisão ter usado exclusivamente estudos ditos randomizados, a omissão do método de randomização não é propriamente um erro, contudo, a descrição do processo garantiria uma maior credibilidade dos resultados obtidos.

Uma terceira limitação é o uso de imputação de dados faltantes, como o desvio-padrão conservador. Quando o desvio-padrão da diferença entre o valor pré-operatório e pós-operatório não foi apresentado diretamente, o desvio-padrão conservador foi utilizado. Existem diversas formas de calcular o desvio padrão faltante, baseado em intervalos de confiança, erro padrão, valores t e p¹¹². Apesar de não haver um método tido como certo, essa forma de imputação é simples e considerada segura. A manobra atribui ao estudo com dados faltantes um intervalo de confiança maior. É dado um menor peso na análise, no entanto o dado ainda pode ser aproveitado. Isso ocorreu porque em alguns estudos, foram publicadas as medidas tanto da face quanto da abertura bucal pré e pós-operatórias em 2 e 7 dias sem realizar a diferença entre elas. A média é obtida calculando-se a diferença, no entanto, o desvio padrão é mais complexo. De qualquer forma, seria melhor ter o valor real do desvio-padrão o que indica que os autores ou os editores dos periódicos devem ser conscientizados da importância da publicação deste para a produção das revisões sistemáticas e meta-análises. Além disso, muitos valores tiveram que ser extraídos de gráficos, utilizando o *software WebPlot Digitizer*. Dos 10 autores contatados por e-mail, 3 responderam e exclusivamente um deles, enviou o material complementar solicitado.

Foram aplicados diferentes corticoides para a extração de terceiros molares. Para avaliar se a dose é um fator que afeta os desfechos realizou-se uma meta-regressão, convertendo as doses de corticoides em hidrocortisona, de acordo com a potência. A análise estratificada não mostrou significância para nenhum dos desfechos dor, edema e trismo, quando comparados ao controle. Esse resultado deve ser interpretado com cuidado, pois mesmo sendo todos glicocorticoides, ainda assim são substâncias diferentes. Além disso, para a análise comparativa entre o corticoide e o placebo tentou-se empregar a diferença média que utiliza a unidade de medida original do desfecho. Isso fez com que alguns estudos fossem excluídos da análise, apenas permanecendo na avaliação do trismo pós-operatório. O SMD apesar de ser preciso pode ser de difícil interpretação. Assim sendo, preferiu-se usar a unidade de medida original. Já na análise de corticoides com AINES, a busca retornou poucos artigos que aferiram os desfechos de diferentes formas. Então, foi utilizado o SMD.

A maioria dos estudos avaliou terceiros molares de complexidade mediana (Classificação de Pell e Gregory IIB). Ainda assim, alguns autores incluíram indivíduos com terceiros molares parcialmente impactados, mas que necessitaram osteotomia e secção. Moore *et al.*²⁰ demonstraram que os cirurgiões bucomaxilofaciais prescrevem corticoides de acordo com a complexidade do caso. O presente estudo constatou que os corticoides têm um efeito benéfico na dor, edema e trismo, se comparados ao controle. O paciente pode ter menos efeitos inflamatórios mesmo realizando cirurgias de terceiros molares de média complexidade. Alguns cirurgiões, baseados na farmacologia e fisiopatologia, consideram que a administração de corticoides pode ser uma

conduta arriscada. Múltiplos estudos demonstram que a exposição a curto-prazo ao corticoide é uma terapia segura que não causa imunossupressão. El Hag *et al.*⁷⁶ mostraram que a supressão adrenal é uma situação reversível. Além do mais, os estudos nessa análise não diagnosticaram quadros de infecção pós-operatória e não houve diferenças na comparação com o grupo controle.

O resultado dessa meta-análise sugeriu que o uso perioperatório de corticoides por pacientes que se submetem a exodontia de terceiros molares retidos tem efeito moderado na redução dos sintomas inflamatórios no pós-operatório recente. Além disso, os efeitos continuam até o sétimo dia pós-operatório, no entanto, sua relevância clínica deve ser considerada. A meta-regressão mostrou que a dose não influencia nos desfechos, o que significa que doses baixas podem gerar benefícios sem gerar potenciais efeitos adversos quanto doses mais altas. Quando comparados aos AINES os corticoides demonstraram efeito leve na redução da dor e moderado na redução do edema no pós-operatório recente. Devido ao número limitado de estudos comparando corticoides com AINES o poder da meta-análise foi considerado restrito. Em última análise, mais estudos clínicos randomizados com amostras maiores devem ser realizados, atentando para os critérios metodológicos e de publicação de resultados ressaltados na presente pesquisa, para somar e validar ou não, o conhecimento sobre o tema obtido até o momento.

Figura 2 - Fluxograma da revisão seguindo o *PRISMA statement*

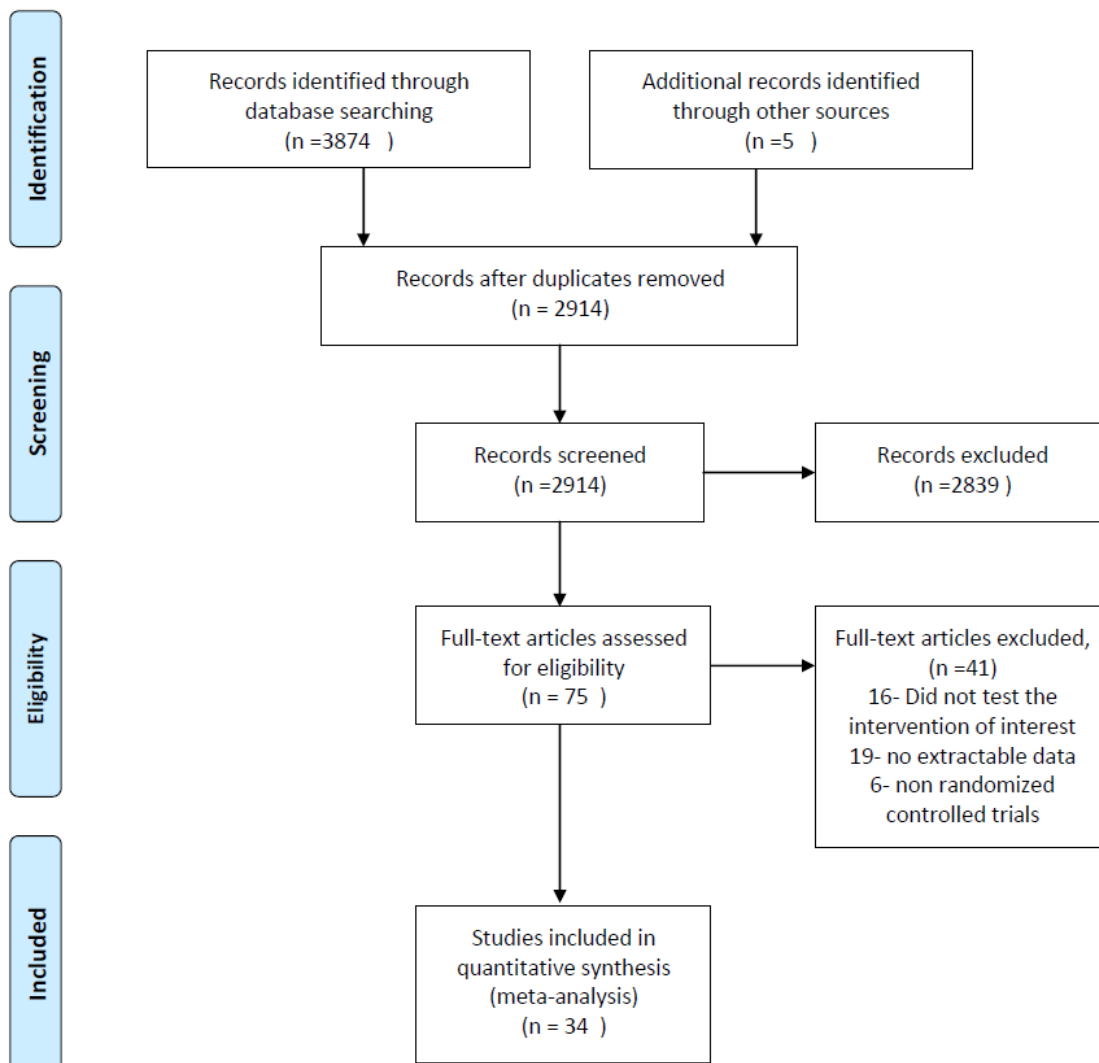


Figura 3 - *Forest plot*: dor recente para corticoide comparado ao controle

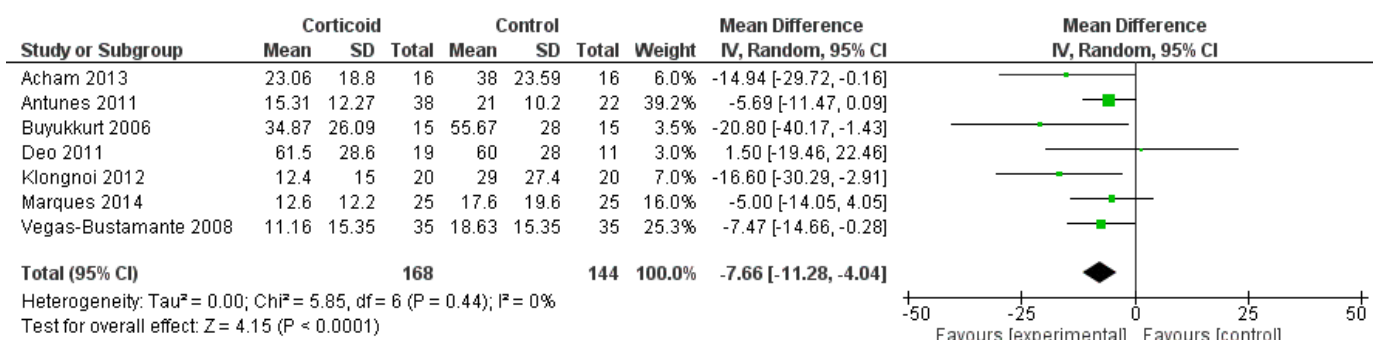


Figura 4 - Forest plot: dor tardia para corticoide comparado ao controle

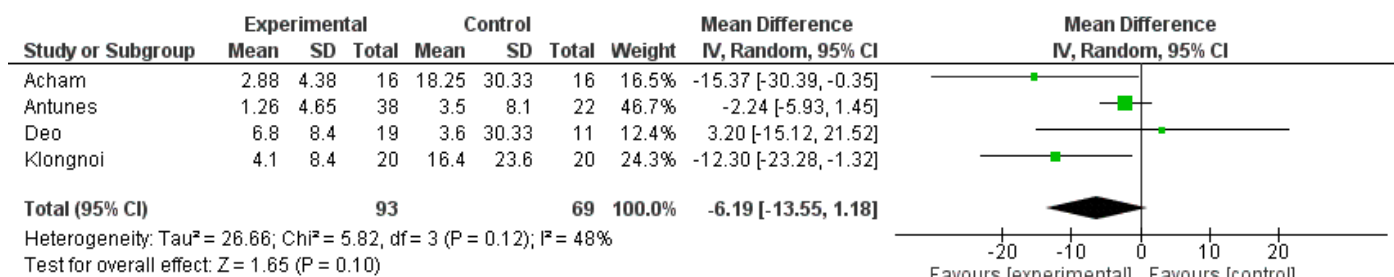


Figura 5 - Forest plot: edema recente para corticoide comparado ao controle

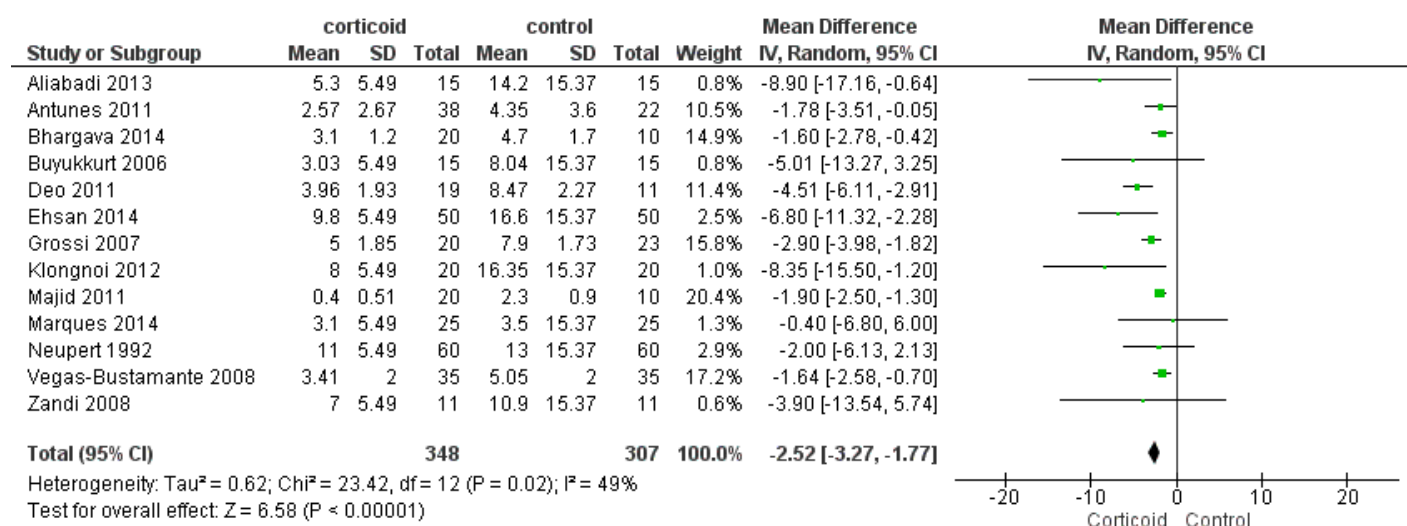


Figura 6 - *Forest plot*: edema recente dividido em subgrupos para corticoide comparado ao controle

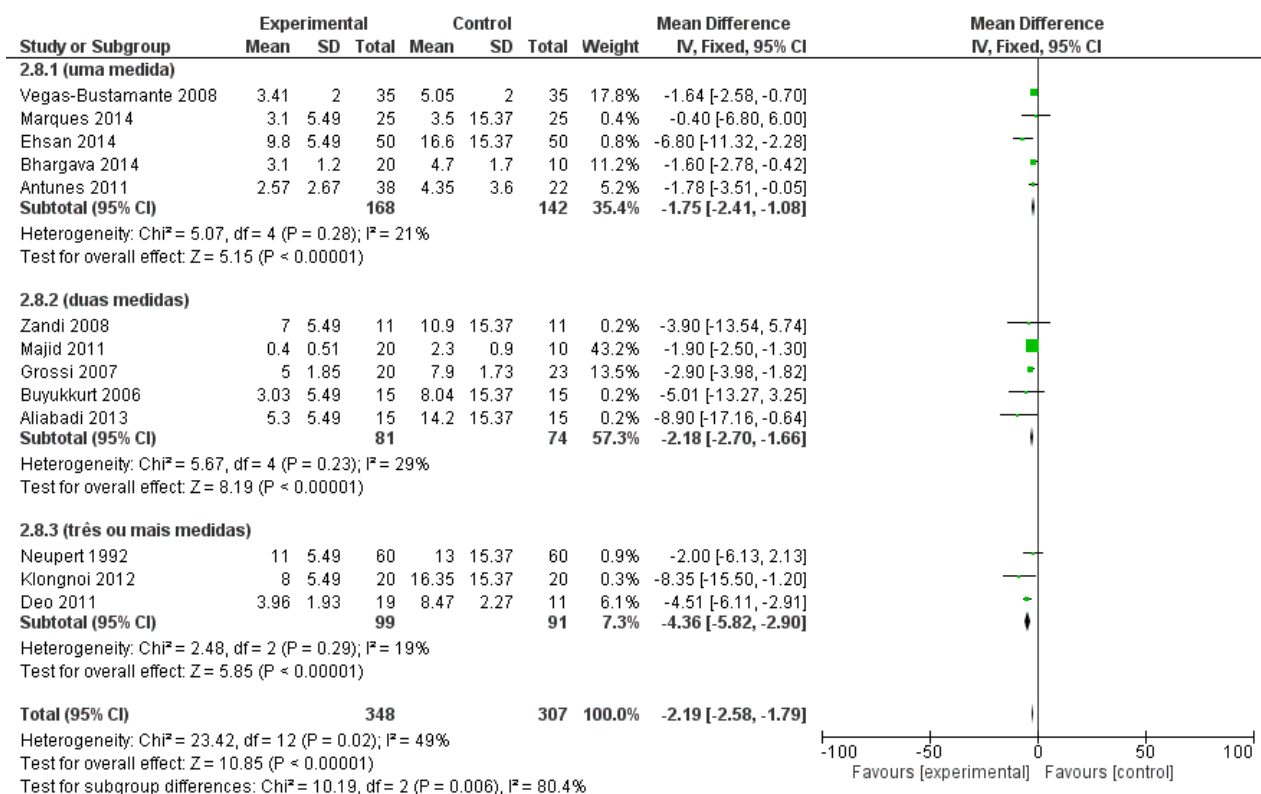


Figura 7 - *Forest plot*: edema tardio para corticoide comparado ao controle

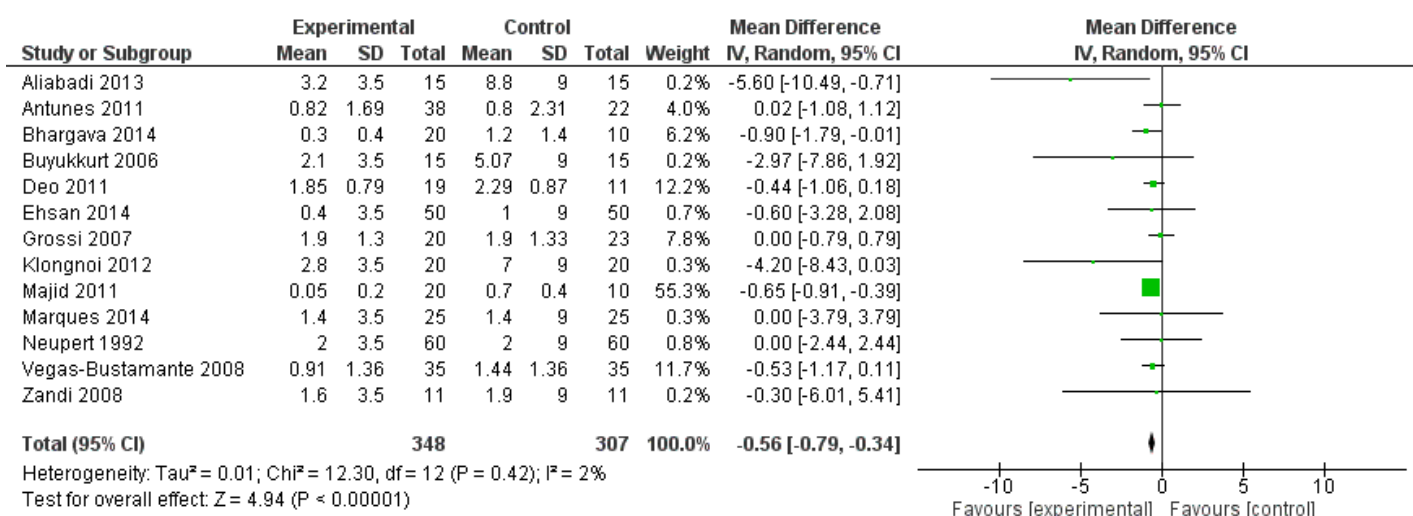


Figura 8 - Forest plot: trismo recente para corticoide comparado ao controle

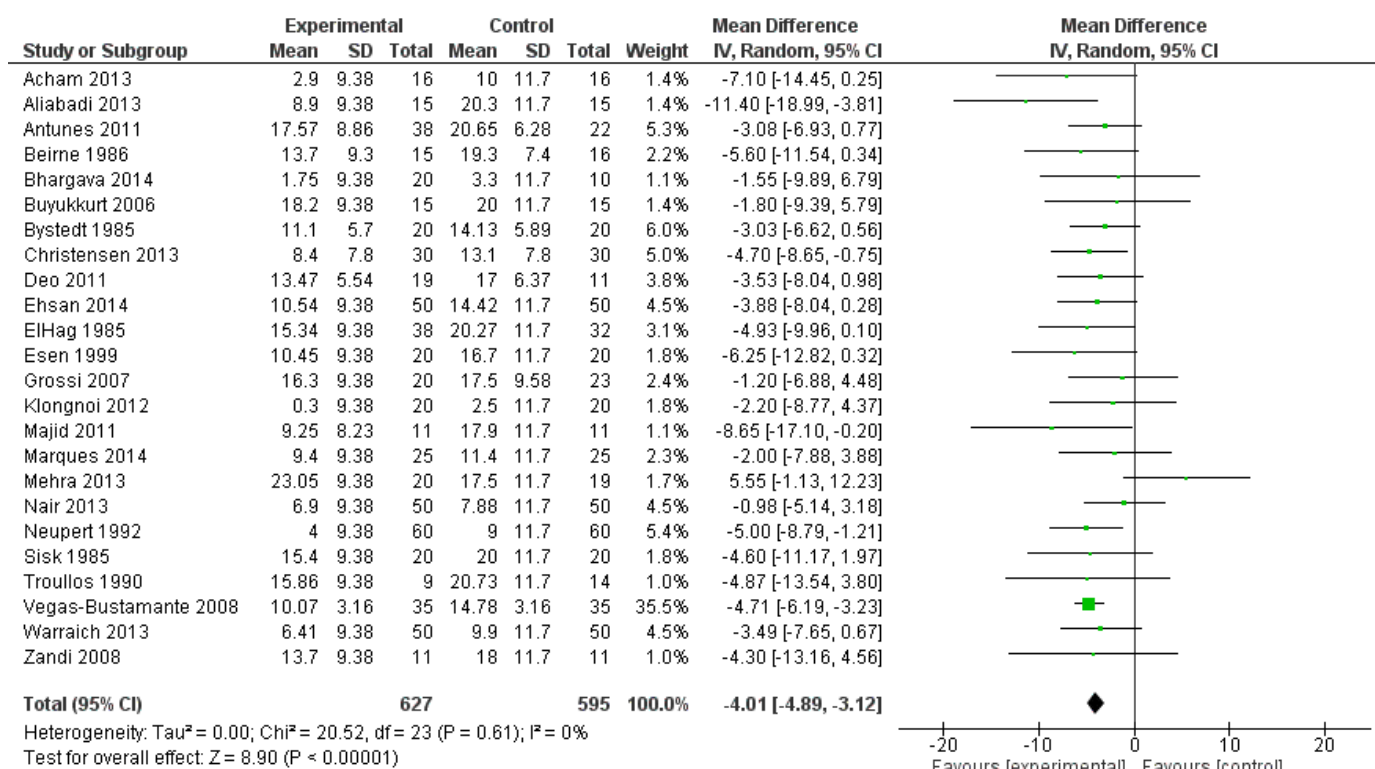


Figura 9 - Forest plot: trismo tardio para corticoide comparado ao controle

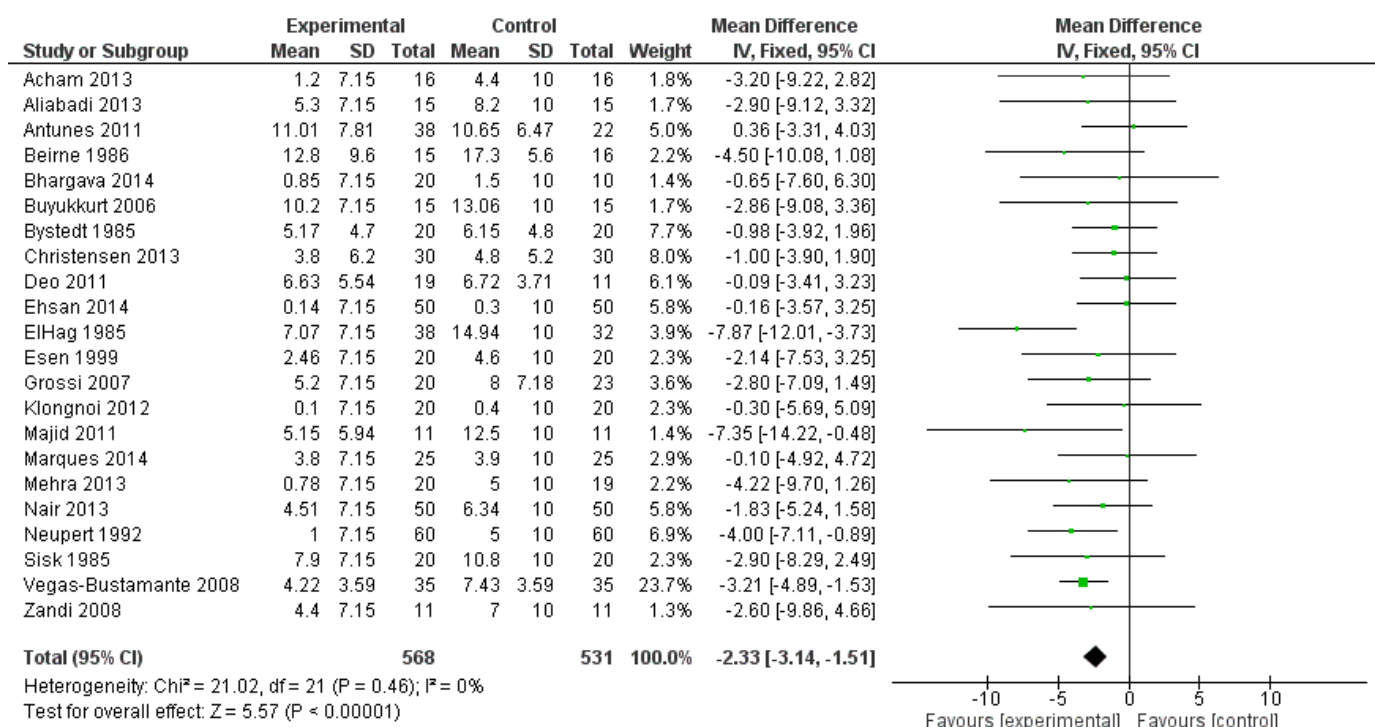


Figura 10 - *Forest plot*: dor recente para corticoide comparado aos AINES

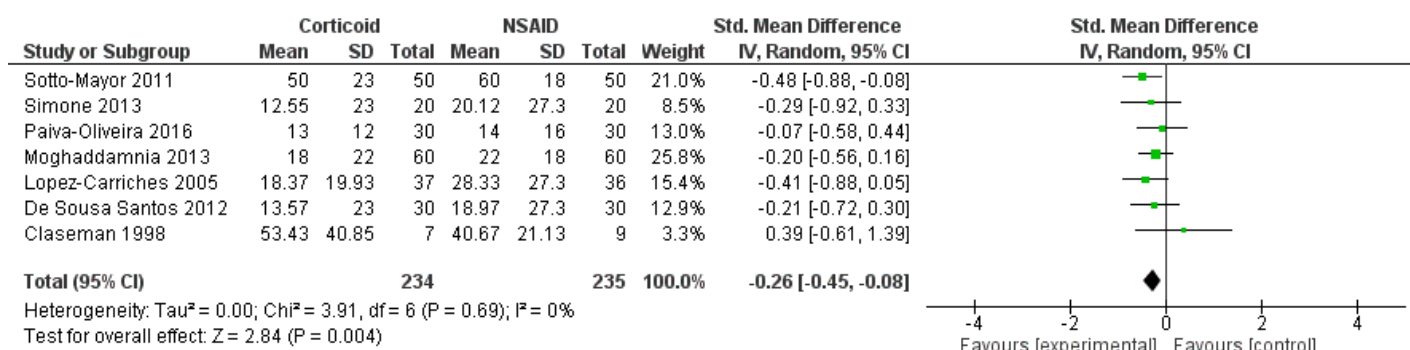


Figura 11 - *Forest plot*: edema recente para corticoide comparado aos AINES

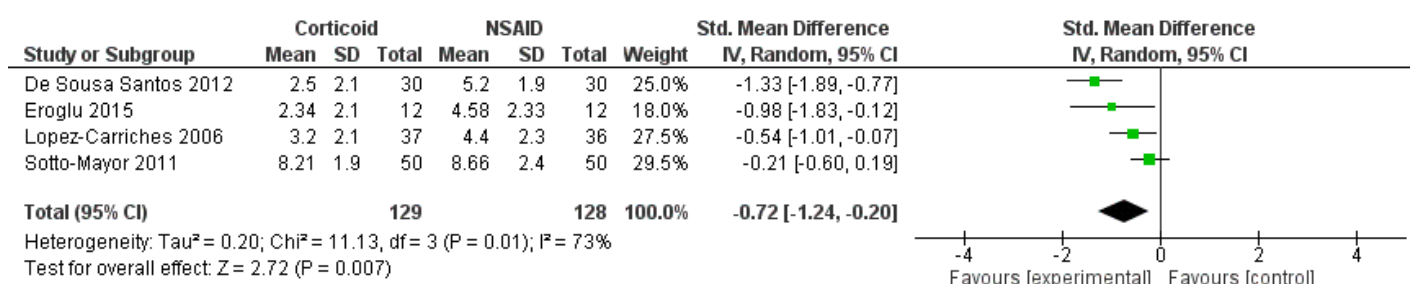


Tabela 3 - Características dos estudos incluídos

| Ano | Autor | Random | Cegamento | <i>Split mouth design</i> | Cirurgião Único | Retenção | Maxilar | Amostra | Corticoide usado | Dose e via de adm. | Grupo controle/AINE |
|------|---|--------|-------------------------------------|---------------------------|-----------------|--------------------------------|-------------|---------|-------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 1985 | Bystedt e Nordenram ⁷⁵ | Sim | Paciente Cirurgião Examinador | Sim | Sim | 3M simetricamente retido | Mand | 20 | Metilprednisolona | 12mg/VO - pre e pos-op | Placebo/VO |
| 1985 | El-Hag <i>et al.</i> ⁷⁶ | Sim | Paciente | Não | Não | NI | Mand | 103 | Dexametasona | 10mg/IM - 1h antes e 10h pos-op | - |
| 1985 | Sisk e Bonnington ⁷⁷ | Sim | Paciente Cirurgião Examinador | Não | NI | 3M parcialmente retido | Max Mand | 60 | Metilprednisolona | 125mg/IV durante o procedimento | Fluoribiprofeno Placebo |
| 1986 | Beirne and Hollander ⁷⁸ | Sim | Paciente Cirurgião Examinador | Não | NI | Diversos | Max Mand | 31 | Metilprednisolona | 125mg /IV - pre-op | SS/IV |
| 1990 | Troullos <i>et al.</i> ⁷⁹ | Sim | Paciente Cirurgião Examinador | Não | NI | 3M bilateralmente retido | Max Mand | 63 | Metilprednisolona | 125mg/IV - pre-op | Placebo Ibuprofeno 600mg/VO |
| 1992 | Neupert <i>et al.</i> ⁸⁰ | Sim | Paciente Cirurgião Examinador | Sim | Sim | Retenção óssea /tecido mole | Max Mand | | Dexametasona | 4mg/IV - 5-10min antes | Água destilada IV |
| 1998 | Claseman <i>et al.</i> ⁸¹ | Sim | Paciente Cirurgião | Não | Não | Retenção intraóssea | Max Mand | 34 | Dexametasona | 8mg/IV - pre-op | SS/IV Cetorolaco 30mg/IV |
| 1999 | Esen <i>et al.</i> ⁸² | Sim | Não | Sim | Sim | Classe IIa, Ib,IIb | Mand | 20 | Metilprednisolona | 125mg/IV - pre-op | SS/ IV |
| 2005 | Lopez-Carriches <i>et al.</i> ⁸³ | Sim | Cirurgião Paciente | Não | Sim | NI | Mand | 73 | Metilprednisolona | 4m/VO - 8/8h por 3D | Diclofenaco 50mg 8/8h 3D |
| 2006 | Buyukkurt <i>et al.</i> ⁸⁴ | Sim | Paciente Cirurgião Examinador | Não | Sim | Parcialmente retido | Mand | 45 | Prednisolona | 25mg /IM - pos-op | SS/IM |
| 2006 | Lopez-Carriches | Sim | Cirurgião | Não | Sim | NI | Mand | 73 | Metilprednisolona | 4m/VO - 8/8h por 3D | Diclofenaco 50mg |

| | | | | | | | | | | | | |
|-------------|--|-----|-------------------------------------|-----|-----|--|------|----|-----------------------------------|---------------------------------------|--|---------|
| | <i>et al.</i> ⁸⁵ | | Paciente | | | | | | | | | 8/8h 3D |
| 2007 | Grossi <i>et al.</i> ⁸⁶ | Sim | Examinador | Não | Sim | Classe IIb | Mand | 61 | Dexametasona | 4mg - SubM 8mg -SubM | - | |
| 2008 | Vegas-Bustamante <i>et al.</i> ⁸⁷ | Sim | Não | Sim | Não | NI | Mand | 40 | Metilprednisolona | 40mg/IMM - pos op | - | |
| 2008 | Zandi ⁸⁸ | Sim | Examinador | Sim | Sim | 3M retidos | Mand | 22 | Dexametasona Metilprednisolona | 8mg/IV - 30min antes 5mg/VO - 3cp | - | |
| 2010 | Sotto-Maior <i>et al.</i> ⁸⁹ | Sim | Paciente Cirurgião Examinador | Sim | Sim | Classe I,II/a,b | Mand | 50 | Dexametasona | 4mg/VO - 1h antes | Eterocoxibe 120mg 1h antes | |
| 2011 | Antunes <i>et al.</i> ⁹⁰ | Sim | Não | Não | Não | Classe IIb | Mand | 60 | Dexametasona | 8mg/VO - 1h antes 8mg IMM - pre-op | - | |
| 2011 | Deo ⁹¹ | Sim | Paciente | Não | Sim | 3M parcial ou totalmente retido | Mand | 30 | Dexametasona | 8mg/SubM - após anestesia | SS/SubM | |
| 2011 | Majid e Mahmood ⁹² | Sim | Não | Não | Sim | Classe II,III/ a,b,c | Mand | 30 | Dexametasona | 4mg/SubM - pos-op 4mg /IM - pos-op | - | |
| 2012 | De Sousa Santos <i>et al.</i> ⁹³ | Sim | Paciente Cirurgião Examinador | Sim | Sim | Classe II,III/ a,b Vertical mesioangular | Mand | 30 | Dexametasona | 4mg/VO - 1h antes | Diclofenaco 50mg /VO – 1h antes | |
| 2012 | Klongnoi <i>et al.</i> ⁹⁴ | Sim | Paciente Examinador Cirurgião | Sim | NS | Posição similar Horizontal/ Mesioangular | Mand | 20 | Dexametasona | 8mg/ IM - 1h antes | SS /IM | |
| 2013 | Moghaddamnia <i>et al.</i> ⁹⁵ | Sim | Paciente Cirurgião | Não | Sim | Dificuldade moderada (Fonseca) | Mand | 60 | Prednisolona | 5mg/VO - 30min antes e 8h após | Celecoxibe 100mg - 30min antes e 8h após | |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|---|-----|-------------------------------------|-----|-----|--|-------------|-----|-------------------|--|--|
| 2013 | Acham <i>et al.</i> ⁹⁶ | Sim | Paciente Cirurgião Examinador | Sim | Não | 3M simetricamente retido | Mand | 16 | Metilprednisolona | <60kg - 40mg 60-80kg - 60mg > 80kg - 80mg VO 1h antes | Placebo /VO |
| 2013 | Aliabadi <i>et al.</i> ⁹⁷ | Sim | Não | Não | NI | 3M | Mand | 30 | Dexametasona | 1mg/VO - a cada 6h 1 dia antes até 1 dia após | - |
| 2013 | Christensen <i>et al.</i> ⁹⁸ | Sim | Paciente Cirurgião Examinador | Sim | Não | 3M retido envolvendo remoção óssea | Mand | 30 | Metilprednisolona | 32mg/VO - pre-op 16mg /VO - pos-op na manhã e à noite do dia seguinte | Placebo /VO |
| 2013 | Mehra <i>et al.</i> ²⁶ | Sim | Paciente Cirurgião Examinador | Não | Não | 3M retenção intra-óssea | Mand | 68 | Dexametasona | 8mg/ IV Intraoperatório | Placebo Ibuprofeno |
| 2013 | Nair <i>et al.</i> ¹⁴ | Sim | Não | Não | NI | NI | Mand | 100 | Dexametasona | 4mg/SubM | - |
| 2013 | Simone <i>et al.</i> ⁹⁹ | Sim | Paciente Cirurgião Examinador | Não | NI | 3M parcialmente erupcionado ou retido | Mand | 54 | Dexametasona | 8mg/VO - 1h antes | Placebo Diclofenaco 50mg/VO - 1h antes |
| 2013 | Warraich <i>et al.</i> ¹⁰⁰ | Sim | Examinador | Não | Sim | Classe b,c | Max Mand | 100 | Dexametasona | 4mg/SubM - pre-op | - |
| 2014 | Bhargava <i>et al.</i> ¹⁰¹ | Sim | Paciente Cirurgião Examinador | Não | Não | Classe IIb Mesioangular | Mand | 60 | Dexametasona | 4mg /IMD, SubM, IV, VO, IPtm, pre-op | - |
| 2014 | Ehsan <i>et al.</i> ¹⁰² | Sim | Não | Não | Não | Classe IIb Mesioangular | Mand | 100 | Dexametasona | 4mg/SubM - 3min antes | - |
| 2014 | Marques <i>et al.</i> ¹⁰³ | Sim | Paciente Cirurgião | Sim | Não | 3M retenção intraóssea | Mand | 25 | Betametasona | 12,5mg/SubM - pos-op | SS/SubM - pos-op |

| | | | Examinador | | | | | | | | |
|-------------|---|-----|-------------------------------------|-----|-----|------------------------------|------|----|-------------------|--|---|
| 2015 | Eroglu <i>et al.</i> ¹⁰⁴ | Sim | Examinador | Não | Sim | Classe IIb Mesioangular | Mand | 36 | Metilprednisolona | 40mg/IM -1h antes e 20mg 24h pos-op | - Dextoprofeno 12,5mg 1h antes |
| 2016 | Paiva-Oliveira <i>et al.</i> ¹⁹ | Sim | Paciente Cirurgião Examinador | Sim | Sim | 3M parcialmente retido | Mand | 30 | Dexametasona | 8mg/VO - 1h antes 8/8h por 2d | Cetorolaco 10mg – 1h antes 8/8h por 2d |
| 2016 | Saravanan <i>et al.</i> ¹⁰⁵ | Sim | Não | Não | Sim | Classe IIa,b | Mand | 60 | Dexametasona | 4mg/IM - 15min antes 4mg/SubM - 15 min antes | - |

Random (Randomização); SS (Solução salina); 3M (Terceiro Molar); Max (Maxila); Mand (Mandíbula); NI (Não informado); IM (Intramuscular); IMM (Intramassetérico); VO (Via oral); IPtm (Intrapterigomandibular); SubM (Submucosa); D (Dia); h (Hora); min (minuto); mg (miligrama); pre-op (pré-operatório); pos-op (pós-operatório).

Tabela 2 - Estudos excluídos e as razões pelas quais foram excluídos

| Ano | Autor | Título | Estudo | Razão para exclusão |
|------|---|---|----------------|--|
| 1975 | Messer e Keller ¹² | The use of intraoral dexamethasone after extraction of mandibular third molars | Estudo clínico | Não é um ECR |
| 1977 | Huffman ³⁷ | Use of methylprednisolone sodium succinate to reduce postoperative edema after removal of impacted third molars | ECR | Dados não extraíveis (categoriza o desfecho edema em escala ordinal) |
| 1982 | Skjelbred e Lokken ³⁸ | Post-operative pain and inflammatory reaction reduced by injection of a corticosteroid. A controlled trial in bilateral oral surgery. | ECR | Gráficos de má-qualidade (Não extraíveis) |
| 1982 | van Der Zwan <i>et al.</i> ³⁹ | The lower third molar and antiphlogistics | Ensaio clínico | Não é ECR. Dados não são extraíveis. |
| 1985 | Pedersen ⁴⁰ | Decadronphosphate@ in the relief of complaints after third molar surgery. a double-blind, controlled trial with bilateral oral surgery. | Resumo | Dados não extraíveis |
| 1987 | Holland ⁴¹ | The influence of methylprednisolone on post-operative on swelling following oral surgery | ECR | Dados não extraíveis |
| 1993 | Baxendale <i>et al.</i> ⁴² | Dexamethasone reduces pain and swelling following extraction of third molar teeth | ECR | Dados não extraíveis (expressos em forma de percentual para trismo e em escala ordinal para edema) |
| 1993 | Milles e Desjardins ⁴³ | Reduction of Postoperative Facial Swelling by Low-Dose Methylprednisolone: | ECR | Dados não extraíveis (edema é mensurado em cm3) |
| 1993 | Schmelzeisen e Frölich ⁴⁴ | Prevention of postoperative swelling and pain by dexamethasone after operative removal of impacted third molar teeth. | ECR | Dados não extraíveis (expressos em forma de percentual) |
| 1995 | Schultze-Mosgau <i>et al.</i> ⁴⁵ | Use of ibuprofen and methylprednisolone for the prevention of pain and swelling after removal of impacted third molars | ECR | Não testa a intervenção de interesse (Cort+AINE vs Placebo) |
| 1999 | Jackson ⁴⁶ | Determination of the Anti-Inflammatory Effects of Methylprednisolone on the Sequelae of Third | Discussão | Não é um ECR |

| Molar Surgery | | | | |
|---------------|--|--|----------------|---|
| 2003 | Ustun <i>et al.</i> ⁴⁷ | Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery | ECR | Não testa a intervenção de interesse (Cort vs Cort) |
| 2005 | Bamgbose <i>et al.</i> ⁴⁸ | Effects of co-administered dexamethasone and diclofenac potassium on pain, swelling and trismus following third molar surgery | ECR | Não testa a intervenção de interesse (Cort+AINE vs AINE) |
| 2006 | Mico-Llorens <i>et al.</i> ¹³ | Efficacy of methylprednisolone in controlling complications after impacted lower third molar surgical extraction. | Estudo clínico | Estudo não randomizado |
| 2005 | Moore <i>et al.</i> ⁴⁹ | Preemptive rofecoxib and dexamethasone for prevention of pain and trismus following third molar surgery | ECR | Dados não extraíveis (estão expressos em percentual) |
| 2006 | Barroso <i>et al.</i> ⁵⁰ | Efficacy and safety of combined piroxicam, dexamethasone, orphenadrine, and cyanocobalamin treatment in mandibular molar surgery | ECR | Não testa a intervenção de interesse (Cort+AINE vs AINE) ou (Rheumazin® vs Feldene®) |
| 2006 | Graziani <i>et al.</i> ⁵¹ | Perioperative dexamethasone reduces post-surgical sequelae of wisdom tooth removal. A split-mouth randomized double-masked clinical trial. | ECR | Sem dados para a extração |
| 2007 | Leone <i>et al.</i> ⁵² | Comparison of methylprednisolone and ketoprofen after multiple third molar extraction: a randomized controlled study | ECR | Dados não extraíveis (dor mensurada por VAS, porém não fornece a média e o desvio padrão) |
| 2007 | Markovic e Todorovic ⁵³ | Effectiveness of dexamethasone and low-power laser in minimizing oedema after third molar surgery: a clinical trial | ECR | Não testa a intervenção de interesse (LLL+Cort vs Controle) |
| 2007 | Pappalardo <i>et al.</i> ¹¹ | The efficacy of four ways of administrating dexamethasone during surgical extraction of partially impacted lower third molars | ECR | Dados não extraíveis (expressos em forma de percentual) |
| 2008 | Laureano Filho | Clinical comparative study of the effectiveness of | ECR | Não testa a intervenção de interesse (Cort vs Cort) |

| | | | | |
|------|---|--|-----|--|
| | <i>et al.</i> ⁵⁴ | two dosages of Dexamethasone to control postoperative swelling, trismus and pain after the surgical extraction of mandibular impacted third molars | | |
| 2010 | Tiigimae-Saar <i>et al.</i> ⁵⁵ | The effect of prednisolone on reduction of complaints after impacted third molar removal | ECR | Não testa a intervenção de interesse (Cort+AINE vs Cort) |
| 2011 | Aslam <i>et al.</i> ⁵⁶ | Role of steroids in reduction of morbidity following mandibular wisdom tooth surgery. | ECR | Estatística com provável erro |
| 2011 | Gursoytrak <i>et al.</i> ⁵⁷ | Effect of submucosal and intramuscular dexamethasone on postoperative sequelae after third molar surgery: comparative study | ECR | Dados não extraíveis (resumo de apresentação oral: sem dados para extração, sem e-mail para contato com autor) |
| 2012 | Boonsirisetth <i>et al.</i> ⁵⁸ | Comparative study of the effect of dexamethasone injection and consumption in lower third molar surgery | ECR | Não testa a intervenção de interesse (Cort vs Cort) |
| 2012 | Murugesan <i>et al.</i> ⁵⁹ | Comparison of the roles of serratiopeptidase and dexamethasone in the control of inflammation and trismus following impacted third molar surgery | ECR | Não testa a intervenção de interesse (Cort vs Serratiopeptidase) |
| 2013 | Arakeri <i>et al.</i> ⁶⁰ | A Randomized Clinical Trial to Compare the Efficacy of Submucosal Aprotinin Injection and Intravenous Dexamethasone in Reducing Pain and Swelling After Third Molar Surgery: A Prospective Study | ECR | Não testa a intervenção de interesse (Cort vs Aprotinina) |
| 2013 | Bauer <i>et al.</i> ⁶¹ | Assessment of preemptive analgesia with ibuprofen coadministered or not with dexamethasone in third molar surgery: a randomized double-blind controlled clinical trial | ECR | Não testa a intervenção de interesse (Cort +AINE vs AINE vs Placebo) |
| 2013 | De Santana Santos <i>et al.</i> ⁶² | Prediction of postoperative facial swelling, pain and trismus following third molar surgery based on preoperative variables | ECR | Não testa a intervenção de interesse Estudo relacionado às variáveis pré-operatórias |

| | | | | |
|------|---|--|-----------------|---|
| 2014 | Alcantara <i>et al.</i> ⁶³ | Pre-emptive effect of dexamethasone and methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery: a split-mouth randomized triple-blind clinical trial | ECR | Não testa a intervenção de interesse (Cort vs Cort) |
| 2014 | Christensen <i>et al.</i> ⁶⁴ | Is Thermography Useful for Assessment of Postoperative Inflammation After Surgical Removal of Mandibular Third Molars When Methylprednisolone Is Administered and How Does It Correlate With Patients' Perception of Swelling? | ECR | Dados não extraíveis (mensura de forma subjetiva o edema) |
| 2014 | Ilhan <i>et al.</i> ⁶⁵ | A comparison of the effects of methylprednisolone and tenoxicam on pain, edema, and trismus after impacted lower third molar extraction | | Dados não extraíveis |
| 2014 | Li <i>et al.</i> ⁶⁶ | Discrepancies on dexamethasone for trismus after third molar extraction | Carta ao editor | Não é um ECR |
| 2014 | Koçer <i>et al.</i> ⁶⁷ | Effect of the route of administration of methylprednisolone on oedema and trismus in impacted lower third molar surgery | ECR | Gráficos não extraíveis |
| 2014 | Selvaraj <i>et al.</i> ⁶⁸ | Comparison of Efficacy of Methylprednisolone Injection into Masseter Muscle Versus Gluteal Muscle for Surgical Removal of Impacted Lower Third Molar | ECR | Não testa a intervenção de interesse (Cort vs Cort) |
| 2014 | Vyas <i>et al.</i> ⁶⁹ | Effect of Single Dose Intramuscular Methylprednisolone Injection into the Masseter Muscle on the Surgical Extraction of Impacted Lower Third Molars: a Randomized Controlled Trial | ECR | Não testa a intervenção de interesse (Cort vs Cort) |
| 2015 | Chaudhary <i>et al.</i> ⁷⁰ | Pre-emptive effect of dexamethasone injection and consumption on post-operative swelling, pain, and trismus after third molar surgery. A | ECR | Não testa a intervenção de interesse (Cort vs Cort) |

| | | | | |
|------|-------------------------------------|--|----------------|--|
| | | prospective, double blind and randomized study | | |
| 2015 | Gunarajah e Royan ⁷¹ | Efficacy of pre-operative oral tramadol combined with submucosal dexamethasone versus placebo in mandibular third molar surgery: a double blind randomized controlled trial | ECR | Dados não extraíveis (apresentação de pôster: sem dados para extração, sem <i>e-mail</i> para contato com autor) |
| 2015 | Sabhlok <i>et al.</i> ⁷² | Randomized controlled trial to evaluate the efficacy of oral dexamethasone and intramuscular dexamethasone in mandibular third molar surgeries | ECR | Dados não extraíveis (não disponibiliza estatística descritiva nem em gráfico) |
| 2015 | Zerener <i>et al.</i> ⁷³ | Clinical comparison of submucosal injection of dexamethasone and triamcinolone acetonide on postoperative discomfort after third molar surgery | Ensaio clínico | Ensaio clínico não randomizado |
| 2016 | Dereci <i>et al.</i> ⁷⁴ | Efficacy of immediate postoperative intramasseteric dexamethasone injection on postoperative swelling after mandibular impacted third molar surgery: A preliminary split-mouth study | ECR | Dados não extraíveis (expõe dados relacionados ao edema em forma de mediana, mínima e máxima) |

ECR (Ensaio Clínico Randomizado); Cort (Corticoide); LLL (*Low Level Laser*).

REFERÊNCIAS

1. Friedman JW. The prophylactic extraction of third molars: a public health hazard. *Am J Public Health* 2007;97(9):1554-9.
2. Alves-Pereira D, Pereira-Silva D, Figueiredo R, Gay-Escoda C, Valmaseda-Castellón E. Clinician-related factors behind the decision to extract an asymptomatic lower third molar. A cross-sectional study based on Spanish and Portuguese dentists. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2017 Sep 1;22(5):e609-e615.
3. Osborn TP, Frederickson G, Small IA, Torgerson TS. A prospective study of complications related to mandibular third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1985;43:767-9.
4. Southard TE. Third molars and incisor crowding: when removal is unwarranted. *J Am Dent Assoc* 1992;123: 75-9.
5. Steed MB. The indications for third-molar extractions. *J Am Dent Assoc* 2014;145(6):570-3.
6. Sortino F, Cicciù M. Strategies used to inhibit postoperative swelling following removal of impacted lower third molar. *Dent Res J* 2011;8(4):162-71.
7. Hupp JR. Wound repair. In: Peterson LJ, Ellis E, Hupp JR, Tucker MR, editors. *Contemporary oral and maxillofacial Surgery*. 3rd ed. St Louis: Mosby; 1998.
8. Nusair YM. Local application of ice bags did not affect postoperative facial swelling after oral surgery in rabbits. *Br J Maxillofac Surg* 2007;45:48-50.
9. Datta R, Grewal A, Batth JS, Singh A. A survey of analgesic and anti-inflammatory drug prescription for oral implant surgery. *Plast Aesthet Res* 2015; 2(2):51-5.
10. Ong CK, Seymour RA. An evidence-based update of the use of analgesics in dentistry. *Periodontol 2000* 2008;46:143-64.
11. Bahn SL. Glucocorticosteroids in dentistry. *J Am Dent Assoc* 1982;105:476-81.

12. Messer EJ, Keller JJ. The use of intraoral dexamethasone after extraction of mandibular third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975;40(5):594-8.
13. Mico-Llorens JM, Satorres-Nieto M, Gargallo-Albiol J, Arnabat-Dominguez J, Berini-Aytes L, Gay-Escoda C. Efficacy of methylprednisolone in controlling complications after impacted lower third molar surgical extraction. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62(9):693-8.
14. Nair RB, Rahman NM, Ummar M, Hafiz KA, Issac JK, Sameer KM. Effect of submucosal injection of dexamethasone on postoperative discomfort after third molar surgery: a prospective study. *J Contemp Dent Pract* 2013;14(3):401-4.
15. Costa FWG, Esses DFS, de Barros Silva PG. Does the preemptive use of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce postoperative pain in surgical removal of third molars? a meta-analysis of randomized clinical trials. *Anesth Prog* 2015;62(2):57-63.
16. Ong K.S. Preoperative ketorolac has a preemptive effect for postoperative third molar surgical pain. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33(8):771-6.
17. Ong K.S. Preoperative intravenous tramadol versus ketorolac for preventing postoperative pain after third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 3(3):274-8.
18. Chopra D, Rehan HS, Mehra P, Kakkar AK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of paracetamol, serratiopeptidase, ibuprofen and betamethasone using the dental impaction pain model. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009;38(4):350-5.
19. Paiva-Oliveira JG, Bastos PR, Cury Pontes ER, da Silva JC, Delgado JA, Oshiro-Filho NT. Comparison of the anti-inflammatory effect of dexamethasone and ketorolac in the extractions of third molars. *Oral Maxillofac Surg* 2016;20(2):123-33.
20. Moore PA, Nahouraii HS, Zovko JG, Wisniewski SR. Dental therapeutic practice patterns in the U.S. II. Analgesics, corticosteroids, and antibiotics. *Gen Dent* 2006;54(3):201-7.

21. Majid OW. Submucosal dexamethasone injection improves quality of life measures after third molar surgery: a comparative study. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69(9):2289-97.
22. Ordulu M, Aktas I, Yalcin S, Azak AN, Evlioglu G, Disci R, *et al.* Comparative study of the effect of tube drainage versus methylprednisolone after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2006;101(6):e96-100.
23. Marcum ZA, Hanlon JT. Recognizing the Risks of Chronic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use in Older Adults. *Ann Longterm Care* 2010;18(9):24-27.
24. Moghadam-Kia S, Werth VP. Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects. *Int J Dermatol* 2010;49(3):239-48.
25. Montgomery MT, Hogg JP, Roberts DL, Redding SW. The use of glucocorticosteroids to lessen the inflammatory sequelae following third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48:179-87.
26. Mehra P, Reebye U, Nadershah M, Cottrell D. Efficacy of anti-inflammatory drugs in third molar surgery: a randomized clinical trial. *Int. J Oral Maxillofac Surg* 2013;42: 835-42.
27. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003 Aug;97(2):534-40.
28. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Curr Med Res Opin* 2014 Jan;30(1):149-60.
29. Herrera-Briones FJ, Prados Sánchez E, Reyes Botella C, Vallecillo Capilla M. Update on the use of corticosteroids in third molar surgery: systematic review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013 Nov;116(5):e342-51.
30. Kim K, Brar P, Jakubowski J, Kaltman S, Lopez E. The use of corticosteroids and nonsteroidal antiinflammatory medication for the management of pain and inflammation after third molar surgery: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107:630-40.

31. Ngeow WC, Lim D. Do Corticosteroids Still Have a Role in the Management of Third Molar Surgery? *Adv Ther* 2016 Jul;33(7):1105-39.
32. Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Version 5.0. The Cochrane Collaboration; updated 2011.
33. Rohatgi A. WebPlotDigitizer: HTML5 based online tool to extract numerical data from plot images. Version 3. URL <http://arohatgi.info/WebPlotDigitizer/app/>
34. Review Manager (RevMan). Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
35. R Development Core Team (2009). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.
36. Amin MM, Laskin DM. Prophylactic use of indomethacin for prevention of postsurgical complications after removal of impacted third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983;55(5):448-51.
37. Huffman GG. Use of methylprednisolone sodium succinate to reduce postoperative edema after removal of impacted third molars. *J Oral Surg* 1977;35(3):198-9.
38. Skjelbred P, Lokken P. Post-operative pain and inflammatory reaction reduced by injection of a corticosteroid. A controlled trial in bilateral oral surgery. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;21(5):391-6.
39. van der Zwan J, Boering G, Wesseling H, The lower third molar and antiphlogistics. Effects of betamethasone, ibuprofen, indomethacin, naproxen, niflumic acid, oxyphenylbutazone, tranexamic acid and glafenine on the patient's condition after surgical removal of a lower third molar. *Int J Oral Surg* 1982;11(6):340-50.
40. Pedersen A. Decadronphosphate® in the relief of complaints after third molar surgery. A double-blind, controlled trial with bilateral oral surgery. *Int J Oral Surg* 1985;14(3):235-40.
41. Holland CS. The influence of methylprednisolone on post-operative swelling following oral surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1987;25(4):293-9.

42. Baxendale BR, Vater M, Lavery KM. Dexamethasone reduces pain and swelling following extraction of third molar teeth. *Anaesthesia* 1993; 48(11):961-4.
43. Milles M, Desjardins PJ. Reduction of postoperative facial swelling by low-dose methylprednisolone: an experimental study. *J Oral Maxillofac Surg* 1993;51(9):987-91.
44. Schmelzeisen R, Frölich JC. Prevention of postoperative swelling and pain by dexamethasone after operative removal of impacted third molar teeth. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44(3):275-7.
45. Schultze-Mosgau S, Schmelzeisen R, Frolich JC, Schmele H. Use of ibuprofen and methylprednisolone for the prevention of pain and swelling after removal of impacted third molars. *J Oral Maxillofac Surg* 1995;53(1):2-7.
46. Jackson DL. Determination of the anti-inflammatory effects of methylprednisolone on the sequelae of third molar surgery: Discussion. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57(10):1206-8.
47. Ustun Y, Erdogan O, Esen E, Karsli ED. Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2003; 96(5):535-9.
48. Bamgbose BO, Akinwande JA, Adeyemo WL, Ladeinde AL, Arotiba GT, Ogunlewe MO. Effects of co-administered dexamethasone and diclofenac potassium on pain, swelling and trismus following third molar surgery. *Head Face Med* 2005; 07;1:11.
49. Moore PA, Brar P, Smiga ER, Costello BJ, Author A, Pharmacology OHSI, *et al.* Preemptive rofecoxib and dexamethasone for prevention of pain and trismus following third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2005;99(2):E1-E7.
50. Barroso AB, Lima V, Guzzo GC, Moraes RA, Vasconcellos MC, Bezerra MM, *et al.* Efficacy and safety of combined piroxicam, dexamethasone, orphenadrine, and cyanocobalamin treatment in mandibular molar surgery. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39(9):1241-7.
51. Graziani F, D'Aiuto F, Arduino PG, Tonelli M, Gabriele M. Perioperative dexamethasone reduces post-surgical sequelae of wisdom tooth

- removal. A split-mouth randomized double-masked clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35(3):241-6.
52. Leone M, Richard O, Antonini F, Rousseau S, Chabaane W, Guyot L, *et al.* Comparison of methylprednisolone and ketoprofen after multiple third molar extraction: a randomized controlled study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2007;103(1):7-9.
53. Markovic A, Todorovic L. Effectiveness of dexamethasone and low-power laser in minimizing oedema after third molar surgery: a clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007;36(3):226-9.
54. Laureano Filho JR, Maurette PE, Allais M, Cotinho M, Fernandes C. Clinical comparative study of the effectiveness of two dosages of Dexamethasone to control postoperative swelling, trismus and pain after the surgical extraction of mandibular impacted third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13(2):129-32.
55. Tiigimae-Saar J, Leibur E, Tamme T. The effect of prednisolone on reduction of complaints after impacted third molar removal. *Stomatologija* 2010;12(1):17-22.
56. Aslam S, Kamal A, Sajid M, Muneer A, Farooq M. Role of steroids in reduction of morbidity following mandibular wisdom tooth surgery. *Pak J Med Sci* 2012;6(4):951-4.
57. Gursoytrak B, Apiliogullari S, Cakir M, Ozdemir YB, Najafov E, Yildirim G, *et al.* Effect of submucosal and intramuscular dexamethasone on postoperative sequelae after third molar surgery: Comparative study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011;40(10):1055.
58. Boonsiriseth K, Klongnoi B, Sirintawat N, Saengsirinavin C, Wongsirichat N. Comparative study of the effect of dexamethasone injection and consumption in lower third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012; 41(2):244-7.
59. Murugesan K, Sreekumar K, Sabapathy B. Comparison of the roles of serratiopeptidase and dexamethasone in the control of inflammation and trismus following impacted third molar surgery. *Indian J Dent Res* 2012;23(6):709-13.

60. Arakeri G, Rai KK, Shivakumar HR, Jayade B. A randomized clinical trial to compare the efficacy of submucosal aprotinin injection and intravenous dexamethasone in reducing pain and swelling after third molar surgery: a prospective study. *J Maxillofac Oral Surg* 2013;12(1):73-9.
61. Bauer HC, Duarte FL, Horliana AC, Tortamano IP, Perez FE, Simone JL, *et al.* Assessment of preemptive analgesia with ibuprofen coadministered or not with dexamethasone in third molar surgery: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Oral Maxillofac Surg* 2013; 17(3):165-71.
62. de Santana-Santos T, de Souza-Santos JAS, Martins-Filho PRS, da Silva LCF, de Oliveira e Silva ED, Gomes ACC, *et al.* Prediction of postoperative facial swelling, pain and trismus following third molar surgery based on preoperative variables. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013;18(1):e65-e70.
63. Alcântara CE, Falci SG, Oliveira-Ferreira F, Santos CR, Pinheiro ML. Pre-emptive effect of dexamethasone and methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery: a split-mouth randomized triple-blind clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014; 43(1):93-8
64. Christensen J, Matzen LH, Schou S, Væth M, Wenzel A. Is thermography useful for assessment of postoperative inflammation after surgical removal of mandibular third molars when methylprednisolone is administered and how does it correlate with patients' perception of swelling? *J Oral and Maxillofac Surg* 2014; 72(3):463-9.
65. Ilhan O, Agacayak KS, Gulsun B, Koparal M, Gunes N. A comparison of the effects of methylprednisolone and tenoxicam on pain, edema, and trismus after impacted lower third molar extraction. *Int Med J Exp Clin Res* 2014; 20:147-52.
66. Li C, Men Y, Li L. Discrepancies on dexamethasone for trismus after third molar extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2014;117(2):253.
67. Koçer G, Yuce E, Tuzuner Oncul A, Dereci O, Koskan O. Effect of the route of administration of methylprednisolone on oedema and trismus in impacted lower third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014; 43(5):639-43.

68. Selvaraj L, Hanumantha Rao S, Lankupalli AS. Comparison of Efficacy of Methylprednisolone Injection into Masseter Muscle Versus Gluteal Muscle for Surgical Removal of Impacted Lower Third Molar. *J Maxillofac Oral Surg.* 2014;13(4):495-8.
69. Vyas N, Agarwal S, Shah N, Patel D, Aapaliya P. Effect of single dose intramuscular methylprednisolone injection into the masseter muscle on the surgical extraction of impacted lower third molars: a randomized controlled trial. *KUMJ* 2014;12(45):4-8.
70. Chaudhary PD, Rastogi S, Gupta P, Niranjnaprasad Indra B, Thomas R, Choudhury R. Pre-emptive effect of dexamethasone injection and consumption on post-operative swelling, pain, and trismus after third molar surgery. A prospective, double blind and randomized study. *J Oral Biol Craniofac Res* 2015;5(1):21-7.
71. Gunarajah DR, Royan SJ. Efficacy of pre-operative oral tramadol combined with submucosal dexamethasone versus placebo in mandibular third molar surgery: A double blind randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015;44 SUPPL. 1:e218.
72. Sabhlok S, Kenjale P, Mony D, Khatri I, Kumar P. Randomized Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Oral Dexamethasone and Intramuscular Dexamethasone in Mandibular Third Molar Surgeries. *J Clin Diagn Res* 2015;9(11):48-51.
73. Zerener T, Aydintug YS, Sencimen M, Bayar GR, Yazici M, Altug HA, *et al.* Clinical comparison of submucosal injection of dexamethasone and triamcinolone acetonide on postoperative discomfort after third molar surgery. *Quint Int* 2015;46(4):317-26.
74. Dereci O, Tuzuner-Oncul AM, Kocer G, Yuce E, Askar M, Ozturk A. Efficacy of immediate postoperative intramasseteric dexamethasone injection on postoperative swelling after mandibular impacted third molar surgery: A preliminary split-mouth study. *J Pak Med Assoc* 2016;66(3):320-3.
75. Bystedt H, Nordenram A. Effect of methylprednisolone on complications after removal of impacted mandibular third molars. *Swed Dent J* 1985;9(2):65-9.

76. El-Hag M, Coghlan K, Christmas P, Harvey W, Harris M. The anti-inflammatory effects of dexamethasone and therapeutic ultrasound in oral surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1985;23(1):17-23.
77. Sisk AL, Bonnington GJ. Evaluation of methylprednisolone and flurbiprofen for inhibition of the postoperative inflammatory response. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60(2):137-45.
78. Beirne OR, Hollander B. The effect of methylprednisolone on pain, trismus, and swelling after removal of third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;61(2):134-8.
79. Troullos ES, Hargreaves KM, Butler DP, Dionne RA. Comparison of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen and flurbiprofen, with methylprednisolone and placebo for acute pain, swelling, and trismus. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48(9):945-52.
80. Neupert EA, 3rd, Lee JW, Philput CB, Gordon JR. Evaluation of dexamethasone for reduction of postsurgical sequelae of third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg* 1992;50(11):1177-82.
81. Claseman TS, Foley WL, Davis RD, Morrison JW, Palmore CA, Murchison DF. A clinical evaluation of the analgesic efficacy of preoperative administration of ketorolac and dexamethasone following surgical removal of third molars. *Anesth Prog* 1998;45(3):110-6.
82. Esen E, Tasar F, Akhan O. Determination of the anti-inflammatory effects of methylprednisolone on the sequelae of third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57(10):1201-6.
83. Lopez-Carriches C, Martinez-Gonzalez JM, Donado-Rodriguez M. Analgesic efficacy of diclofenac versus methylprednisolone in the control of postoperative pain after surgical removal of lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10(5):432-9.
84. Buyukkurt MC, Gungormus M, Kaya O. The effect of a single dose prednisolone with and without diclofenac on pain, trismus, and swelling after removal of mandibular third molars. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64(12):1761-6.
85. López Carriches C, Martínez González JM, Donado Rodríguez M. The use of methylprednisolone versus diclofenac in the treatment of

- inflammation and trismus after surgical removal of lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11(5):440-5.
86. Grossi GB, Maiorana C, Garramone RA, Borgonovo A, Beretta M, Farronato D, *et al.* Effect of submucosal injection of dexamethasone on postoperative discomfort after third molar surgery: a prospective study. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(11):2218-26.
 87. Vegas-Bustamante E, Micó-Llorens J, Gargallo-Albiol J, Satorres-Nieto M, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Efficacy of methylprednisolone injected into the masseter muscle following the surgical extraction of impacted lower third molars. *Int J Oral and Maxillofac Surg* 2008; 37(3):260-3.
 88. Zandi M. Comparison of corticosteroids and rubber drain for reduction of sequelae after third molar surgery. *Oral Maxillofac Surg* 2008;12(1):29-33.
 89. Sotto-Maior BS, Senna PM, de Souza Picorelli Assis NM. Corticosteroids or cyclooxygenase 2-selective inhibitor medication for the management of pain and swelling after third-molar surgery. *J Craniofac Surg* 2011;22(2):758-62.
 90. Antunes AA, Avelar RL, Martins Neto EC, Frota R, Dias E. Effect of two routes of administration of dexamethasone on pain, edema, and trismus in impacted lower third molar surgery. *Oral Maxillofac Surg* 2011;15(4):217-23.
 91. Deo SP. Effect of submucosal injection of dexamethasone on post-operative sequelae of third molar surgery. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2011; 51(182):72-8
 92. Majid OW, Mahmood WK. Effect of submucosal and intramuscular dexamethasone on postoperative sequelae after third molar surgery: comparative study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2011;49(8):647-52.
 93. de Sousa Santos JA, Silva LC, Santana Santos T, Menezes Júnior LR, Assunção Oliveira AC, Brandão JR. Comparative study of tramadol combined with dexamethasone and diclofenac sodium in third-molar surgery. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; 40(8):694-700.
 94. Klongnoi B, Kaewpradub P, Boonsiriseth K, Wongsirichat N. Effect of single dose preoperative intramuscular dexamethasone injection on lower

- impacted third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012; 41(3):376-9.
95. Moghaddamnia AA, Nosrati K, Mehdizadeh M, Milani S, Aghvami M. A comparative study of the effect of prednisolone and celecoxib on mmo (maximum mouth opening) and pain following removal of impacted mandibular third molars. *J Maxillofac Oral Surg* 2013;12(2):184-7.
96. Acham S, Klampfl A, Truschnegg A, Kirmeier R, Sandner-Kiesling A, Jakse N. Beneficial effect of methylprednisolone after mandibular third molar surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled split-mouth trial. *Clin Oral Investig* 2013;17(7):1693-700.
97. Aliabadi E, Baradaran S, Raisi F, Corticosteroid therapy and impacted third molar surgery: A randomized controlled clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg* 2013;71(9 SUPPL. 1):e58
98. Christensen J, Matzen LH, Vaeth M, Wenzel A, Schou S. Efficiency of bupivacaine versus lidocaine and methylprednisolone versus placebo to reduce postoperative pain and swelling after surgical removal of mandibular third molars: a randomized, double-blinded, crossover clinical trial. *J Oral and Maxillofac Surg* 2013;71(9):1490-9.
99. Simone JL, Jorge WA, Horliana AC, Canaval TG, Tortamano IP. Comparative analysis of preemptive analgesic effect of dexamethasone and diclofenac following third molar surgery. *Braz Oral Res* 2013; 27(3):266-71.
100. Warraich R, Faisal M, Rana M, Shaheen A, Gellrich NC, Rana M. Evaluation of postoperative discomfort following third molar surgery using submucosal dexamethasone - a randomized observer blind prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2013; 116(1):16-22.
101. Bhargava D, Sreekumar K, Deshpande A. Effects of intra-space injection of Twin mix versus intraoral-submucosal, intramuscular, intravenous and per-oral administration of dexamethasone on post-operative sequelae after mandibular impacted third molar surgery: a preliminary clinical comparative study. *Oral Maxillofac Surg* 2014;18(3):293-6.

102. Ehsan A, Ali Bukhari SG, Ashar, Manzoor A, Junaid M. Effects of pre-operative submucosal dexamethasone injection on the postoperative swelling and trismus following surgical extraction of mandibular third molar. *J Coll Physicians Surg Pak* 2014;24(7):489-92.
103. Marques J, Pié-Sánchez J, Figueiredo R, Valmaseda-Castellón E, Gay-Escoda C. Effect of the local administration of betamethasone on pain, swelling and trismus after impacted lower third molar extraction. A randomized, triple blinded, controlled trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2014;19(1):e49-54.
104. Eroglu CN, Ataoglu H, Yildirim G, Kiresi D. Comparison of the efficacy of low doses of methylprednisolone, acetaminophen, and dexketoprofen trometamol on the swelling developed after the removal of impacted third molar. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2015;20(5):e627-32.
105. Saravanan K, Kannan R, John RR, Nantha Kumar C. A single pre operative dose of sub mucosal dexamethasone is effective in improving post operative quality of life in the surgical management of impacted third molars: a comparative randomised prospective study. *J Maxillofac Oral Surg* 2016;15(1):67-71.
106. Feinstein AR. Meta-analysis: statistical alchemy for the 21st century. *J Clin Epidemiol.* 1995 Jan;48(1):71-9.
107. Faraone SV. Interpreting Estimates of Treatment Effects: Implications for Managed Care. *Phys Ther* 2008 Dec; 33(12): 700-3, 710-1.
108. Markiewicz MR, Brady MF, Ding EL, Dodson TB. Corticosteroids reduce postoperative morbidity after third molar surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 2008 Sep;66(9):1881-94.
109. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Anesth Analg* 2003;97:534-40.
110. Kim J, Shin W. How to Do Random Allocation (Randomization). *Clin Orthop Surg* 2014;6:103-9.
111. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-

analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2009;18;151(4):65-94.

112. Fu R, Vandermeer BW, Shamliyan TA, *et al.* Handling Continuous Outcomes in Quantitative Synthesis. 2013 Jul 25. In: *Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews* [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK154408>



DISCUSSÃO COMPLEMENTAR

4. DISCUSSÃO COMPLEMENTAR

A produção científica, na área da saúde, vem crescendo vertiginosamente de forma sem precedentes. Em 1940 havia cerca de 2.300 revistas biomédicas. Cinquenta anos após, esse número subiu para 50.000. A melhor evidência disponível é essencial para a tomada de decisões clínicas²³. Para tanto a síntese das informações produzidas nunca foram tão importantes quanto atualmente para a construção do conhecimento científico. Essa compilação de informações pode ser realizada de duas formas: pela revisão narrativa ou pela revisão sistemática^{23,24}

O que pode ser observado na presente pesquisa é que ambos os artigos expostos são revisões da literatura, todavia tratam-se de estudos completamente diferentes, com objetivos distintos. O artigo 1 é uma revisão narrativa, onde o pesquisador por meio de uma busca na literatura faz considerações sobre o assunto em questão, baseado em resultados de pesquisas de outros autores. Tem por objetivo fundamentar teoricamente e discutir um tema, seu desenvolvimento ou o "estado da arte" do mesmo, sob o ponto de vista e interpretação crítica do autor²¹. Em geral são publicações extensas, mas podem ser aceitas revisões narrativas mais breves desde que atualizem delimitado assunto. O estilo dessas revisões caracteriza-se por sequências de "quem disse o que", tornando complexa a integração dos resultados, podendo levar a conclusões equivocadas^{21,25}. Ou seja, está sujeito ao viés do autor. Ademais, essa categoria de artigos tem um papel fundamental para a educação continuada, pois permite ao leitor adquirir e atualizar o conhecimento sobre uma temática específica em curto espaço de tempo. Contudo, o fato de não possuir metodologia que permita a reprodução dos dados e de não fornecer respostas quantitativas para questões específicas fazem com que a publicação desses artigos seja mais restrita²⁵.

As revisões sistemáticas surgiram em meados da década de 1980, e em 1994 a Conferência de Potsdam, ocorrida na Alemanha, definiu-a como a aplicação de estratégias científicas para limitar o viés na busca sistemática, na

avaliação crítica e na síntese de todos os estudos relevantes em um tópico específico^{23,26}. De fato são estudos planejados para responder uma pergunta específica e que utiliza métodos explícitos e sistemáticos para identificar, selecionar e avaliar criticamente os estudos incluídos na revisão, bem como para coletar, tabular e analisar os dados obtidos^{23,26,27}. Logo, devido à metodologia rigorosa, são trabalhos considerados “artigos originais”. O método para a realização de revisões sistemáticas pode ser encontrado no Cochrane Handbook da colaboração Cochrane e no CRD report da NHS^{28,29}. Em linhas gerais essas revisões seguem as seguintes etapas: formulação da pergunta específica, busca eletrônica nas bases de dados com termos específicos, avaliação crítica dos estudos com os critérios de elegibilidade definidos, coleta dos dados e análise e apresentação de dados. Após feita a parte da extração dos dados, 2 caminhos são possíveis: análise qualitativa e análise quantitativa ou meta-análise. A análise qualitativa nada mais é do que tabelar e sumarizar os resultados obtidos, seguindo o padrão das revisões narrativas. Caso os artigos apresentem a estatística descritiva, pode ser realizada uma análise estatística para combinar e sintetizar os resultados de vários estudos, chamada de meta-análise^{22,28}. Embora esse tipo de análise tenha alcançado alto grau de aceitação na literatura clínica, não está isenta de problemas, sendo suscetível à qualidade metodológica dos estudos. A heterogeneidade quando presente deve sempre ser explicada²⁵.

O artigo 2 dessa tese tratou de uma revisão sistemática que objetivou avaliar o efeito do uso de corticoides na redução da dor, edema e trismo pós-operatórios de cirurgia de terceiros molares retidos comparando com controle e AINES. Em primeira vista a pergunta formulada pode parecer “ampla”. Esse termo está correto quando utilizado para caracterizar um trabalho muito extenso, que de fato tivemos. Outra aplicação viria do termo inglês “*broad*” que tem a tradução para o português como amplo, mas também como inespecífico. Realizar uma busca inespecífica pode prejudicar muito a revisão sistemática por não se ter objetivos delimitados e o trabalho gerar um volume de dados não compiláveis. No caso dessa pesquisa consideramos o tipo de paciente, a intervenção, 3 desfechos, 2 comparadores e 1 tipo de estudo. Então, apesar do

volume de dados ter sido elevado, a pergunta ou a pesquisa em si, não foi inespecífica, ao contrário, estava delimitada²⁴.

Em relação à busca, ela apenas contou com 2 elementos da estratégia PICOS (P- Paciente e I – Intervenção). Isso ocorreu, pois adicionando outros termos, não obtivemos retorno de artigos relevantes para a revisão. Assim sendo, aumentamos a sensibilidade diminuindo o número de termos para que esses artigos relevantes entrassem no resultado da busca. Por exemplo, o termo “ensaio clínico randomizado” pode ser adicionado ao filtro por ser um tipo de estudo almejado, contudo, muitos estudos antes dos anos 2000 não possuem a descrição de ensaio clínico randomizado nem no seu título nem no seu *abstract*. Logo, esses estudos ficarão fora do resultado da busca. Obviamente, fazendo dessa forma, tivemos um maior número de artigos para serem revisados, mas esta foi a única maneira encontrada para superar esse obstáculo.

Depois de realizada a busca, todas as referências foram importadas para o Endnote x6. Excluídas as duplicatas, foi iniciado o processo de avaliação dos artigos por títulos e *abstracts* até a extração de dados. Não houve cegamento dos autores durante esse processo devido à dificuldade de implementação desse. Além do mais, essa prática parece não afetar os resultados das revisões³⁰. Os 34 artigos foram submetidos à extração de dados, avaliados quanto a sua qualidade metodológica e os dados foram meta-analizados.

A revisão sistemática pode incluir uma análise estatística dos resultados do estudo, referida comumente como meta-análise, com o propósito de combinar medidas-únicas. Essas são chamadas de medidas-sumário, utilizando-se algoritmos específicos, como Mantel-Haenzel, Peto e inverso da variância para realizar o cálculo dessas²³. Nesse último, estudos com menor amostra tem maior variância, logo menor peso, e vice-versa. Essa análise é utilizada para desfechos contínuos (escalas de dor e valores de exames laboratoriais), e foi utilizada nessa pesquisa. Já os outros algoritmos são

utilizados para desfechos categóricos, como por exemplo morte ou hospitalização. Em relação ao desfecho contínuo é necessário obter a média e o desvio-padrão da diferença entre o momento final e o inicial, bem como a amostra da intervenção e do controle ou comparador²³. Com esses dados já é possível montar o gráfico chamado *forest plot*²². Nesse são apresentados dados individuais de cada estudo para um dado desfecho, e, ao final, a medida agregada. Em qualquer *forest plot*, não apenas dessa pesquisa, é possível observar que a primeira coluna da figura corresponde à identificação. Na segunda e na terceira colunas estão representadas as proporções de eventos de interesse em cada estudo para os grupos intervenção e controle respectivamente. O valor apresentado na quarta coluna corresponde ao peso de cada publicação para o resultado agregado da meta-análise. A quinta coluna corresponde ao tamanho do efeito de cada estudo, que na pesquisa foi representado pelas médias ponderadas e estandardizadas, estando apresentado de forma gráfica na sexta coluna.

Em relação ao tema da pesquisa, algumas considerações devem ser feitas. No início dos anos 90 foram publicados 2 artigos de revisão o de Gersema e Baker (1992)³¹ e de Montgomery *et al.*(1990)³², que baseados na literatura revisada já constatavam o efeito benéfico da administração de corticoides no perioperatório da cirurgia de terceiros molares retidos. Montgomery *et al.* (1990)³² constataram que estudos que utilizaram esquemas com baixas doses de corticoide não produziram tanto efeito na redução dos sinais inflamatórios que os estudos que utilizaram doses elevadas. Além disso, concluíram que a administração intravascular de corticoide somada a via oral ou a via intramuscular é necessária para manter os efeitos anti-inflamatórios a curto-prazo. Ademais, outras revisões, agora, sistemáticas foram sendo adicionadas à literatura científica também constatando que os corticoides tem efeito anti-inflamatório na cirurgia de terceiros molares retidos. Herrera-Briones *et al.* (2013)³³ em sua revisão sistemática concluíram que a administração de corticoides tem um impacto significativo na experiência pós-operatória do trismo e inflamação nos pacientes submetidos a cirurgia de terceiros molares retidos, porém não constatou mais a necessidade de administrar o corticoide

por mais de uma via para manter os efeitos anti-inflamatórios. Mais recentemente, Ngeow e Lim (2016)²⁰ fizeram uma constatação similar. Em geral, o resultado da revisão mostrou efeito benéfico do uso de corticoides a curto prazo, em relação a dor, edema e trismo sem efeitos adversos. Por mais que possa parecer que esses estudos estão se repetindo, ou melhor, não estão agregando, não é verdade. Nas pesquisas da década de oitenta a de noventa, foi possível observar maior número de estudo utilizando a via intravascular e o corticoide em altas doses. Além disso, os métodos utilizados para aferição dos desfechos foram muito variáveis. Já a partir de 2008, começaram a ser realizados mais ensaios clínicos randomizados sobre o assunto, tendo maior preferência pela utilização de dexametasona 4mg e 8mg. O acúmulo de informação existente sobre o assunto, muito provavelmente, levou os autores a realizarem as revisões sistemáticas. Logo, são trabalhos distintos, pois a literatura vem sendo agregada desde então. Sendo assim, o objetivo dessa pesquisa não era exclusivamente saber se existia um efeito estatisticamente significativo dos corticoides nos desfechos dor, edema e trismo no pós-operatório de cirurgia de terceiros molares retidos, mas, principalmente, qual era a estimativa do efeito. Por isso decidiu-se manter a unidade de medida original. Já em relação à comparação aos AINES, a meta-análise foi realizada para mostrar a diferença das medicações sobre os desfechos. O resultado, apesar da literatura ser ainda restrita, é claro, mostrou efeito superior dos corticoides em relação à dor e principalmente ao edema. Sendo assim, ambos são anti-inflamatórios, mas tem efeitos quantitativamente distintos. Além do mais, a meta-regressão revelou que a dose de corticoide usada não é um fator que influencie nos desfechos, ou seja, podemos lançar mão de doses menores e obtermos o mesmo efeito benéfico.

Baseado no presente estudo sugere-se que os corticoides podem ser empregados na cirurgia de terceiros molares retidos em dose única padrão pré-operatória rotineiramente a menos que haja alguma contra-indicação.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como pode ser observado na pesquisa o uso do corticoide administrado em curtos períodos de tempo, na maioria dos casos doses únicas pré-operatórias ou imediatamente pós-operatórias, é efetivo no controle da dor edema e trismo pós-operatórios de exodontia de terceiros molares retidos.

Além disso, mais especificamente, a administração de corticoide levou a menor média de dor, edema e trismo pós-operatórios quando comparada ao controle, excetuando a dor tardia. Na comparação com AINES os corticoides apresentaram efeito leve sobre a redução da dor e moderado sobre o edema.

Constatou-se boa qualidade metodológica dos estudos envolvidos na meta-análise, porém muitos deles com amostras pequenas. Assim sendo, mais ensaios clínicos randomizados duplo-cego são necessários para aumentar a evidência sobre o tema, no entanto, com amostras maiores.



REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Friedman JW. The prophylactic extraction of third molars: a public health hazard. *Am J Public Health* 2007;97(9):1554-9.
2. Alves-Pereira D, Pereira-Silva D, Figueiredo R, Gay-Escoda C, Valmaseda-Castellón E. Clinician-related factors behind the decision to extract an asymptomatic lower third molar. A cross-sectional study based on Spanish and Portuguese dentists. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2017 Sep 1;22(5):e609-e615.
3. Osborn TP, Frederickson G, Small IA, Torgerson TS. A prospective study of complications related to mandibular third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1985;43:767-9.
4. Southard TE. Third molars and incisor crowding: when removal is unwarranted. *J Am Dent Assoc* 1992;123: 75-9.
5. Steed MB. The indications for third-molar extractions. *J Am Dent Assoc* 2014;145(6):570-3.
6. Sortino F, Cicciù M. Strategies used to inhibit postoperative swelling following removal of impacted lower third molar. *Dent Res J* 2011;8(4):162-71.
7. Hupp JR. Wound repair. In: Peterson LJ, Ellis E, Hupp JR, Tucker MR, editors. *Contemporary oral and maxillofacial Surgery*. 3rd ed. St Louis: Mosby; 1998.
8. Nusair YM. Local application of ice bags did not affect postoperative facial swelling after oral surgery in rabbits. *Br J Maxillofac Surg* 2007;45:48-50.
9. Datta R, Grewal A, Batth JS, Singh A. A survey of analgesic and anti-inflammatory drug prescription for oral implant surgery. *Plast Aesthet Res* 2015; 2(2):51-5.
10. Bahn SL. Glucocorticosteroids in dentistry. *J Am Dent Assoc* 1982; 105: 476-81.
11. Ong CK, Seymour RA. An evidence-based update of the use of analgesics in dentistry. *Periodontol* 2000 2008;46:143-64.

12. Wong YJ, Keenan J, Hudson K, Bryan H, Naftolin F, Thompson VP, Craig RG. Opioid, NSAID, and OTC Analgesic Medications for Dental Procedures: PEARL Network Findings. *Compend Contin Educ Dent* 2016 Nov/Dec;37(10):710-8.
13. Buyukkurt MC, Gungormus M, Kaya O. The effect of a single dose prednisolone with and without diclofenac on pain, trismus, and swelling after removal of mandibular third molars. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64(12):1761-6.
14. López Carriches C, Martínez González JM, Donado Rodríguez M. The use of methylprednisolone versus diclofenac in the treatment of inflammation and trismus after surgical removal of lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11(5):440-5.
15. Messer EJ, Keller JJ. The use of intraoral dexamethasone after extraction of mandibular third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975;40(5):594-8.
16. Mico-Llorens JM, Satorres-Nieto M, Gargallo-Albiol J, Arnabat-Dominguez J, Berini-Aytes L, Gay-Escoda C. Efficacy of methylprednisolone in controlling complications after impacted lower third molar surgical extraction. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62(9):693-8.
17. Nair RB, Rahman NM, Ummer M, Hafiz KA, Issac JK, Sameer KM. Effect of submucosal injection of dexamethasone on postoperative discomfort after third molar surgery: a prospective study. *J Contemp Dent Pract* 2013;14(3):401-4.
18. Moore PA, Nahouraii HS, Zovko JG, Wisniewski SR. Dental therapeutic practice patterns in the U.S. II. Analgesics, corticosteroids, and antibiotics. *Gen Dent* 2006;54(3):201-7.
19. Kim K, Brar P, Jakubowski J, Kaltman S, Lopez E. The use of corticosteroids and nonsteroidal antiinflammatory medication for the management of pain and inflammation after third molar surgery: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107:630-40
20. Ngeow WC, Lim D. Do corticosteroids still have a role in the management of third molar surgery? *Adv Ther* 2016 Jul;33(7):1105-39.

21. Rother ET. Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paul Enferm* 2007 June 20(2):5-6.
22. Olkin. Statistical and theoretical considerations in meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1995 Jan;48(1):133-46.
23. Cook DJ, Sackett DL, Spitzer WO. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on Meta-Analysis. *J Clin Epidemiol* 1995 Jan;48(1):167-71.
24. Pautasso M. Ten Simple Rules for Writing a Literature Review. Bourne PE, ed. *PLoS Comput Biol* 2013;9(7):e1003149.
25. Cronin P, Ryan F, Coughlan M. Undertaking a literature review: a step-by-step approach. *Br J Nurs* 2008 Jan 10-23;17(1):38-43.
26. Ecker ED, Skelly AC. Conducting a winning literature search. *Evidence-Based Spine-Care Journal* 2010;1(1):9-14.
27. Galvão TF, Pereira MG. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiol Serv Saúde* 2014 Mar 23(1): 183-4.
28. Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.0.0*. The Cochrane Collaboration; updated 2011.
29. Centre for Reviews and Dissemination. *Systematic Reviews: CRD's guidance for undertaking systematic reviews in health care, 2009* University of York. Disponível em: www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/Systematic_Reviews.pdf
30. Berlin JA. Does blinding of readers affect the results of meta-analyses? University of Pennsylvania Meta-analysis Blinding Study Group. *Lancet* 1997 Jul 19;350(9072):185-6.
31. Gersema L, Baker K. Use of corticosteroids in oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1992 Mar;50(3):270-7.
32. Montgomery MT, Hogg JP, Roberts DL, Redding SW. The use of glucocorticosteroids to lessen the inflammatory sequelae following third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48:179-87.
33. Herrera-Briones FJ, Prados Sánchez E, Reyes Botella C, Vallecillo Capilla M. Update on the use of corticosteroids in third molar surgery:

systematic review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2013 Nov;116(5):e342-51.



ANEXO

ANEXO - Carta de aprovação do projeto de pesquisa



SIPESQ
Sistema de Pesquisas da PUCRS



Código SIPESQ: 6900

Porto Alegre, 11 de novembro de 2015.

Prezado(a) Pesquisador(a),

A Comissão Científica da FACULDADE DE ODONTOLOGIA da PUCRS apreciou e aprovou o Projeto de Pesquisa "O USO DE CORTICOIDES NA EXODONTIA DE TERCEIROS MOLARES RETIDOS REVISÃO SISTEMÁTICA" coordenado por CLAITON HEITZ. Caso este projeto necessite apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e/ou da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), toda a documentação anexa deve ser idêntica à documentação enviada ao CEP/CEUA, juntamente com o Documento Unificado gerado pelo SIPESQ.

Atenciosamente,

Comissão Científica da FACULDADE DE ODONTOLOGIA



APÊNDICES

APÊNDICE A - Estratégias de busca por base de dados

Estratégia de busca PubMed

Paciente ou problema:

“Molars, Third”[Mesh] OR “Molars, Third” OR “Third Molar” OR “Third Molars” OR “Tooth, Wisdom” OR “Wisdom Tooth” OR “Teeth, Wisdom” OR “Wisdom Teeth”

Intervenção:

“Steroids”[Mesh] OR “Steroids” OR “Catatoxic Steroids” OR “Steroids, Catatoxic” OR “Anti-inflammatory agents”[Mesh] OR “Anti-inflammatory agents” OR “Anti Inflammatory Agents” OR “Agents, Antiinflammatory” OR “Antiinflammatories” OR “Antiinflammatory Agents” OR “Agents, Anti-Inflammatory” OR “Agents, Anti Inflammatory” OR “Anti-Inflammatories” OR “Anti Inflammatories” OR “Glucocorticoids”[Mesh] OR “Glucocorticoids” OR “Glucocorticoid Effect” OR “Effect, Glucocorticoid” OR “Glucocorticoid Effects” OR “Effects, Glucocorticoid” OR “Prednisolone”[Mesh] OR “Prednisolone” OR “Predate” OR “Predonine” OR “Di-Adreson-F” OR “Di Adreson F” OR “DiAdresonF” OR “Prednisone”[Mesh] OR “Prednisone” OR “Dehydrocortisone” OR “delta-Cortisone” OR “Prednison Hexal” OR “Hexal Brand of Prednisone” OR “Sone” OR “Fawns and McAllan Brand of Prednisone” OR “Sterapred” OR “Merz Brand of Prednisone” OR “Ultracorten” OR “Winpred” OR “ICN Brand of Prednisone” OR “Apo-Prednisone” OR “Apotex Brand of Prednisone” OR “Cortan” OR “Halsey Drug Brand of Prednisone” OR “Cortancyl” OR “Panafcort” OR “Aventis Brand of Prednisone” OR “Cutason” OR “mibe Brand of Prednisone” OR “Decortin” OR “Merck Brand of Prednisone” OR “Dacortin” OR “Decortisyl” OR “Hoechst Brand of Prednisone” OR “Deltasone” OR “Pharmacia Brand of Prednisone” OR “Encortone” OR “Encorton” OR “Enkortolon” OR “Kortancyl” OR “Liquid Pred” OR “Meticorten” OR “Schering-Plough Brand of Prednisone” OR “Orasone” OR “Solvay Brand of Prednisone” OR “Panazol” OR “Seatrace Brand of Prednisone” OR “Predni Tablinen” OR “Lichtenstein Brand of Prednisone” OR “Prednidib” OR “Diba Brand of Prednisone” OR “Predniment” OR “Ferring Brand of Prednisone” OR “Prednison acsis” OR “acis Brand of Prednisone” OR Prednison Galen” OR “GALENpharma Brand of Prednisone” OR “Pronisone” OR “Rectodelt” OR “Trommsdorff Brand of Prednisone” OR “Methylprednisolone”[Mesh] OR “Methylprednisolone” OR “Metipred” OR “6-Methylprednisolone” OR “6 Methylprednisolone” OR “Urbason” OR “Medrol” OR “Betamethasone”[Mesh] OR “Betamethasone” OR “Betadexamethasone” OR “Flubenisolone” OR “Celestona” OR “Cellestoderm” OR “Celeston” OR “Celestone” OR “Hexadecadrol” OR “Methylfluorprednisolone” OR “Decameth” OR “Foy Brand of Dexamethasone” OR “Decaspray” OR “Merck Brand of Dexamethasone” OR “Dexasone” OR “ICN Brand of Dexamethasone” OR “Dexpak” OR “ECR Brand of Dexamethasone” OR “Maxidex” OR “Alcon Brand of Dexamethasone” OR “Millicorten” OR “Oradexon” OR “Decaject” OR “Merz Brand 1 of Dexamethasone” OR “Decaject-L.A.” OR “Decaject L.A.” OR “Merz Brand 2 of Dexamethasone” OR “Hexadrol” OR “Dexamethasone” [Mesh] OR “Dexamethasone” OR “Cortisol” OR “Hydrocortisone, (9 beta,10 alpha,11 alpha)-Isomer” OR “Hydrocortisone, (11 alpha)-Isomer” OR “Epicortisol” OR “11-Epicortisol” OR “11 Epicortisol” OR “Cortifair” OR “Cortril” OR “Hydrocortisone” [Mesh] OR “Hydrocortisone”

Estratégia de busca EMBASE

Paciente ou problema

'molar tooth'/exp OR 'molar tooth' OR 'dental surgery'/exp OR 'dental surgery'

Intervenção

'antiinflammatory agent'/exp OR 'antiinflammatory agent' OR 'steroid'/exp OR 'steroid' OR 'corticosteroid'/exp OR 'corticosteroid' OR 'hydrocortisone'/exp OR 'hydrocortisone' OR 'prednisone'/exp OR 'prednisone' OR 'prednisolone'/exp OR 'prednisolone' OR 'methylprednisolone'/exp OR 'methylprednisolone' OR 'dexamethasone'/exp OR 'dexamethasone' OR 'betamethasone'/exp OR 'betamethasone'

Estratégia de busca Cochrane Library

Paciente

MeSH descriptor: [Molar, Third] explode all trees

Intervenção

MeSH descriptor: [Anti-Inflammatory Agents] explode all trees

APÊNDICE B - Ficha de extração de dados

Ficha de extração de dados

Sobrenome do primeiro autor:

Título do artigo:

Nome do *Journal* e ano:

Tipo de estudo: ECR

Tipo de participantes:

Tipo de intervenção:

Cirurgião: () único () mais de um

Qualidade metodológica

Sequência aleatória:

() Sim () Não () NI: Não Informado () Inadequada

Segredo de alocação:

() Adequado () Inadequado () NI

Cegamento dos Cirurgiões:

() Sim () Não () NI

Cegamento dos participantes:

() Sim () Não () NI

Cegamento dos aferidores:

() Sim () Não () NI

Cegamento da análise estatística:

() Sim () Não () NI

NI – Não informado

| | Controle | Cort | AINE |
|--------|----------|------|------|
| Dor | 2d | 2d | 2d |
| | 7d | 7d | 7d |
| Edema | 2d | 2d | 2d |
| | 7d | 7d | 7d |
| Trismo | 2d | 2d | 2d |
| | 7d | 7d | 7d |

Formas de mensuração:

Dor:

Edema :

Trismo:

APÊNDICE C - *Funnel plots* dos desfechos

Figura 12 - *Funnel plot* para dor recente (cort vs controle)

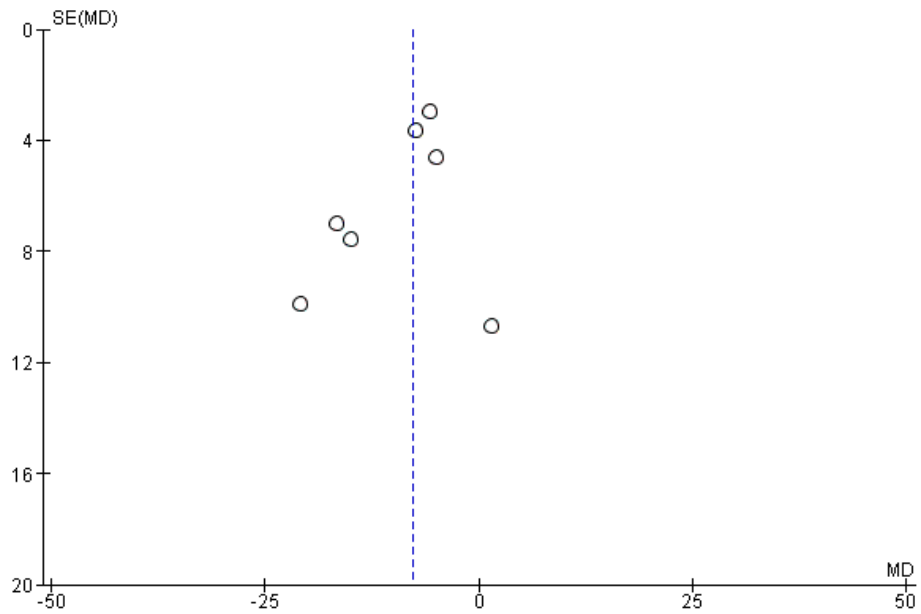


Figura 13 - *Funnel plot* para dor tardia (cort vs controle)

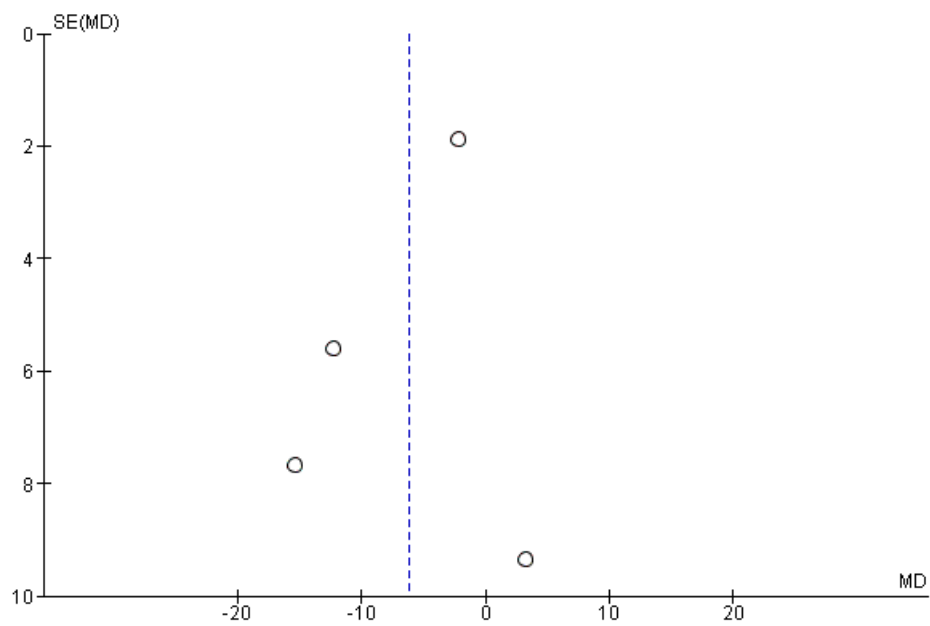


Figura 14 - *Funnel plot* para edema recente (cort vs controle)

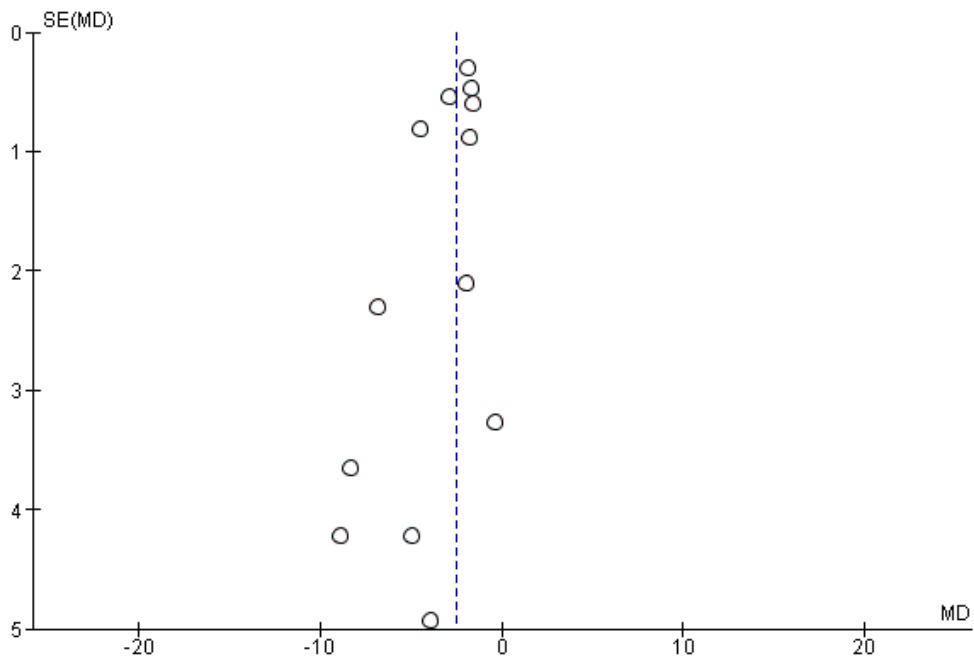


Figura 15 - *Funnel plot* para edema recente separado por subgrupos (cort vs controle)

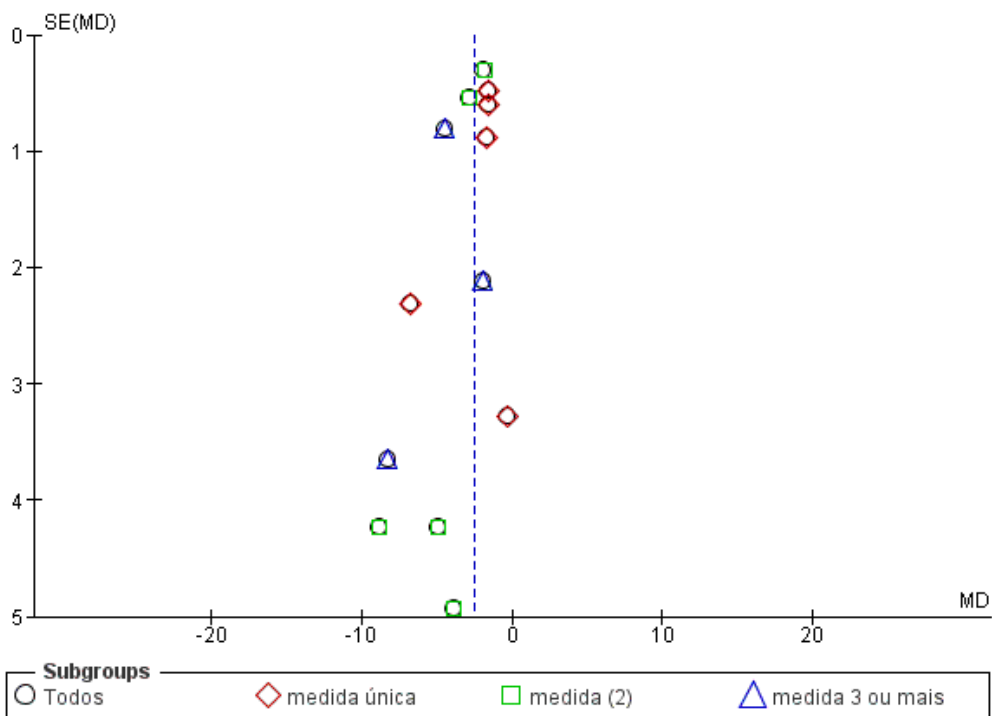


Figura 16 - *Funnel plot* para trismo recente (cort vs controle)

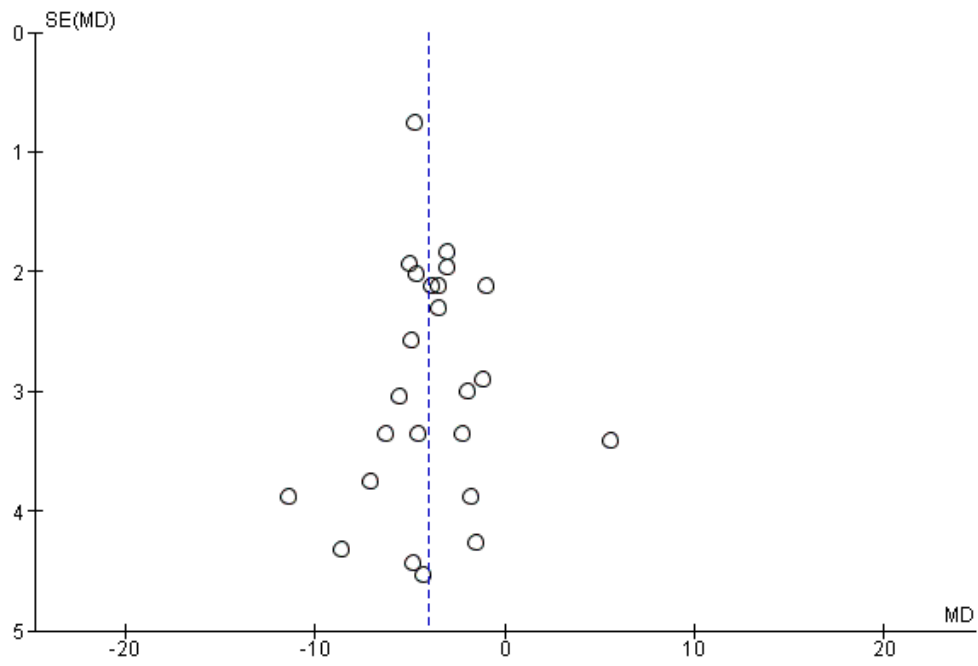


Figura 17 - *Funnel plot* para trismo tardio (cort vs controle)

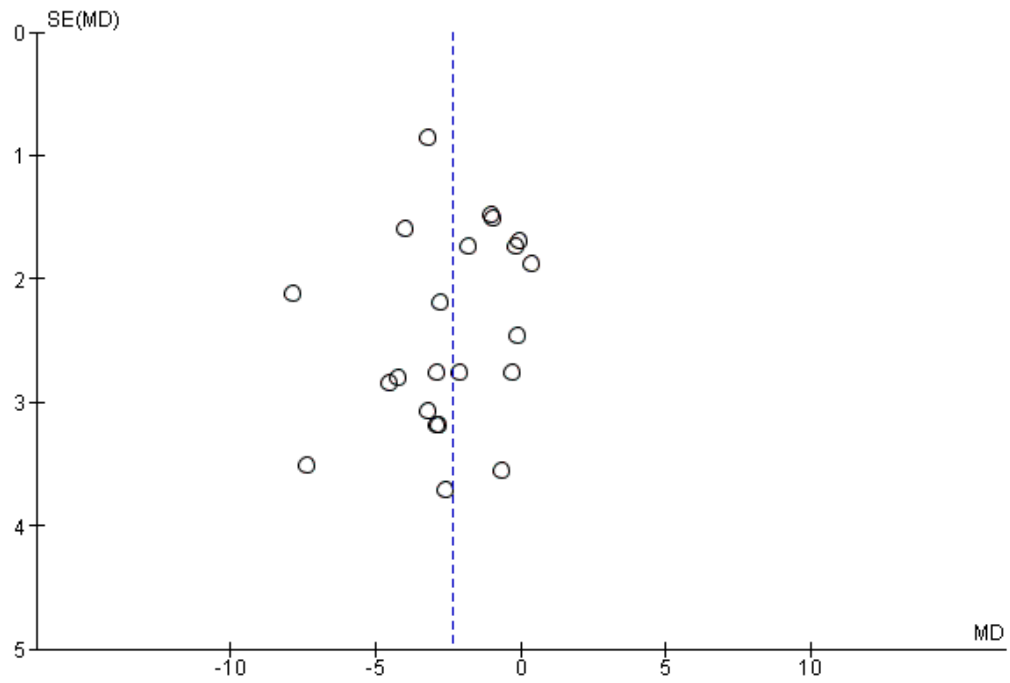


Figura 18 - *Funnel plot* para dor recente (cort vs AINES)

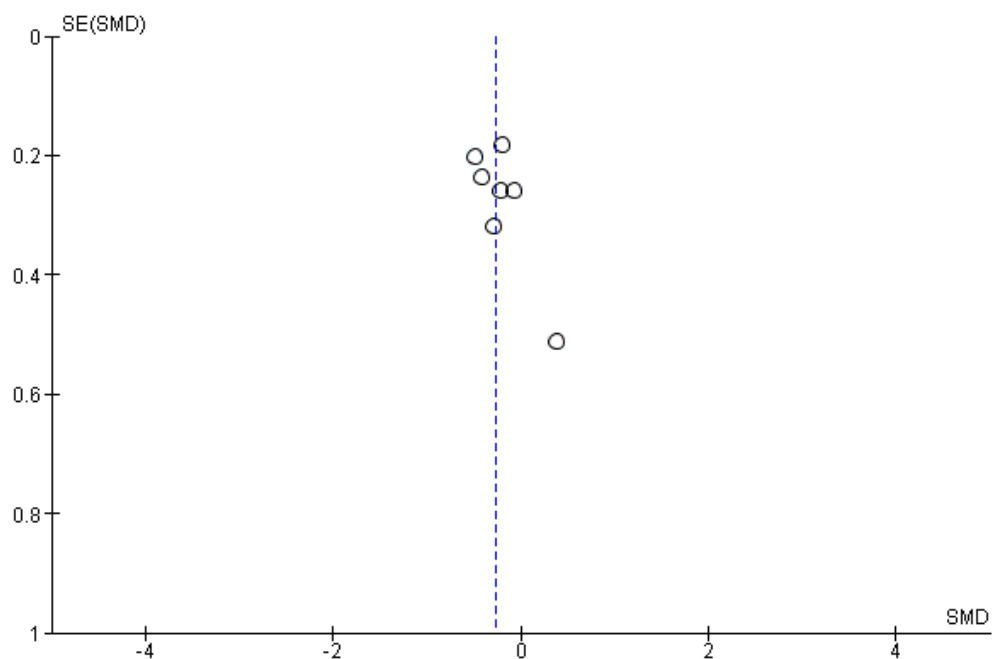
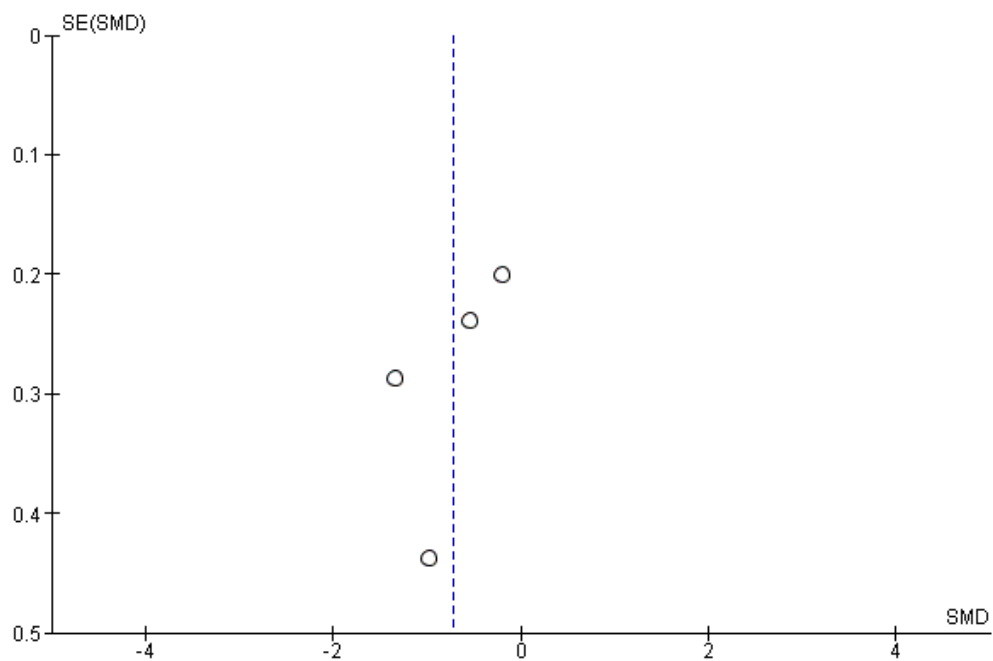


Figura 19 - *Funnel plot* para edema recente (cort vs AINES)



APÊNDICE D - Tabelas e gráficos de risco de viés

Figura 20 - Sumário do risco de viés para corticoide vs controle

| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of surgeon | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) |
|-----------------------|---|---|---------------------|---|---|--|--------------------------------------|
| Acham 2013 | + | ? | + | + | + | + | + |
| Aliabadi 2013 | + | ? | - | - | - | + | + |
| Antunes 2011 | + | ? | - | - | - | + | + |
| Beirne 1986 | + | ? | + | + | + | + | + |
| Bhargava 2014 | + | ? | + | + | + | + | + |
| Buyukkurt 2006 | + | ? | + | + | + | + | + |
| Bystedt 1985 | + | ? | + | + | + | + | + |
| Christensen 2013 | + | + | + | + | + | + | + |
| Deo 2011 | + | ? | + | + | + | + | + |
| Ehsan 2014 | + | ? | - | - | + | + | + |
| ElHag 1985 | + | ? | - | + | - | + | + |
| Esen 1999 | + | ? | + | + | + | + | + |
| Grossi 2007 | + | ? | - | - | - | + | + |
| Klongnoi 2012 | + | ? | + | + | + | + | + |
| Majid 2011 | + | ? | - | - | - | + | + |
| Marques 2014 | + | ? | + | + | + | + | + |
| Mehra 2013 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nair 2013 | + | ? | - | - | - | + | + |
| Neupert 1992 | + | ? | + | + | + | + | + |
| Sisk 1985 | + | ? | + | + | + | + | + |
| Troullos 1990 | + | ? | + | + | + | + | + |
| Vegas-Bustamante 2008 | + | ? | + | + | + | + | + |
| Warraich 2013 | + | + | + | + | + | + | + |
| Zandi 2008 | + | ? | - | - | - | + | + |

Figura 21 - Gráfico de risco de viés para corticoide vs controle

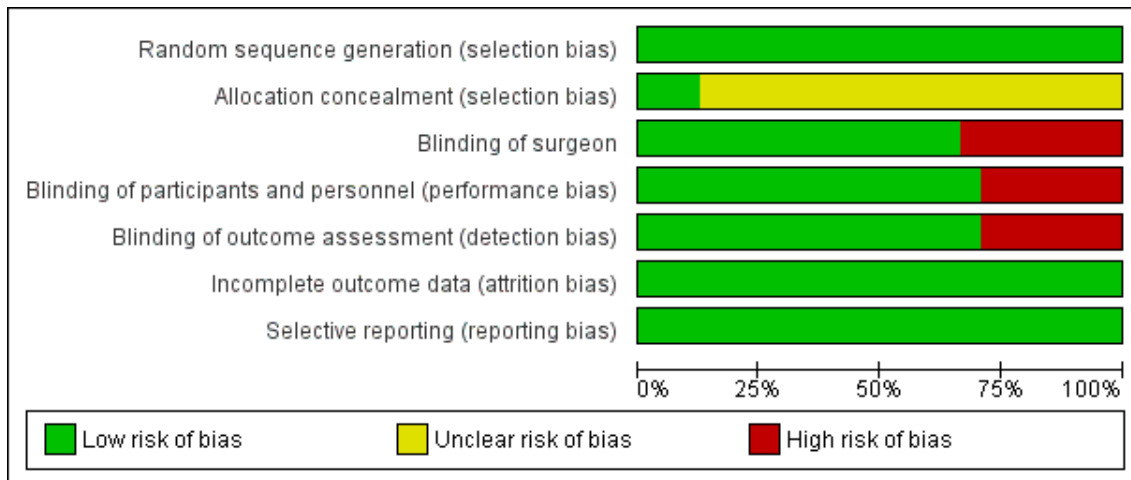
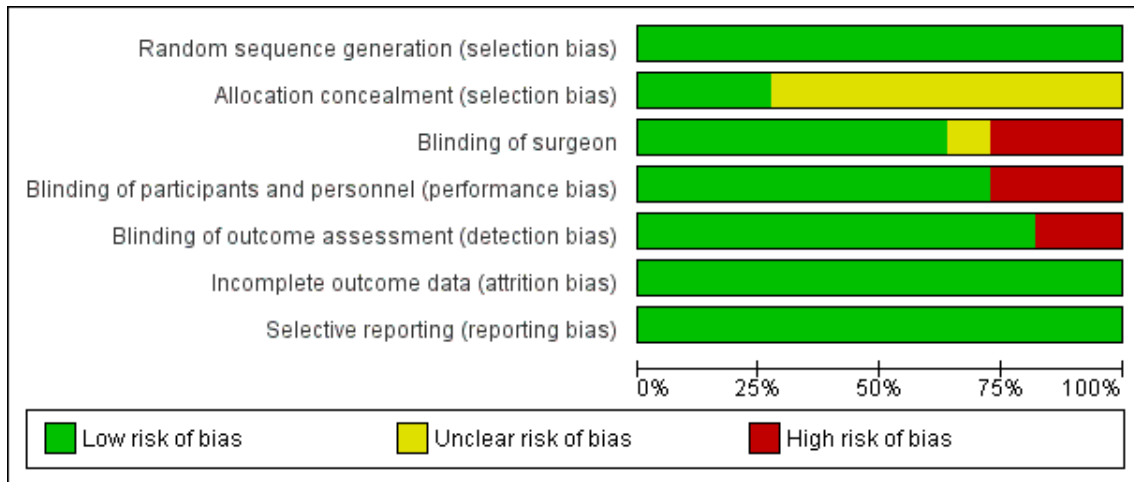


Figura 22 - Sumário do risco de viés para corticoide vs AINES

| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of surgeon | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) |
|------------------------|---|---|---------------------|---|---|--|--------------------------------------|
| Claseman 1998 | + | ? | + | + | + | + | + |
| De Sousa Santos 2012 | + | + | + | + | + | + | + |
| Eroglu 2015 | + | ? | - | - | + | + | + |
| Lopez-Carriches 2005 | + | ? | - | - | - | + | + |
| Lopez-Carriches 2006 | + | ? | - | - | - | + | + |
| Mehra 2013 | + | + | + | + | + | + | + |
| Moghaddamnia 2013 | + | ? | ? | + | + | + | + |
| Paiva-Oliveira 2016 | + | + | + | + | + | + | + |
| Simone 2013 | + | ? | + | + | + | + | + |
| Sisk e Bonnington 1985 | + | ? | + | + | + | + | + |
| Sotto-Mayor 2011 | + | ? | + | + | + | + | + |

Figura 23 - Gráfico demonstrando risco de viés para corticoide vs AINES





Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria Acadêmica
Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 1 - 3º. andar
Porto Alegre - RS - Brasil
Fone: (51) 3320-3500 - Fax: (51) 3339-1564
E-mail: proacad@pucrs.br
Site: www.pucrs.br/proacad